

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
MIT VERSCHIEDENEN HETEROLOGEN
KOLLAGENIMPLANTATEN IN DER SEPTISCHEN
KNOCHENHÖHLE BEIM KANINCHEN**

Werner Klein

1972

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Dr. R. Zenker

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT VERSCHIEDENEN HETEROLOGEN
KOLLAGENIMPLANTATEN IN DER SEPTISCHEN KNOCHENHÖHLE BEIM KANINCHEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Klein

aus

München

1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. R. Bedacht

Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. R. Zenker

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1972



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Theoretischer Teil	
I. Aufbau und Funktion des Bindegewebes	3
II. Biochemie und Biologie des Kollagens	6
1. Struktur	6
2. Stoffwechsel	10
3. Biologische Funktion	12
III. Bedeutung der Kollagenpraeparate für die Medizin	14
1. Für die medizinische Verwendung wichtige Eigenschaften	14
2. Gefäßprothesen aus kollagenem Material	16
3. Kollagenschaum zur Blutstillung	17
4. Kollagen als Nahtmaterial	18
5. Kollagenmembranen	19
6. Weitere Verwendungsmöglichkeiten	20
IV. Anatomie und Physiologie des Knochens	20
1. Die Knochenzellen	21
2. Das organische Knochenstroma	22
3. Die anorganischen Knochenbestandteile	23
4. Struktur des Knochens	24
5. Knochenumbau	26
6. Knochenstoffwechsel	27
V. Die Osteomyelitis	29
1. Formen und Erreger	29
2. Pathogenese und Verlauf	31
3. Diagnose und Differentialdiagnose	32
4. Therapie	34
5. "Aseptische" Osteomyelitis	35
Experimenteller Teil	
I. Schilderung der Versuchsanordnung und der Versuchsdurchführung	36
II. Ergebnisse der Experimente	37
1. Gelatinöses Kollagen als implantiertes Material	37
2. Poröses Kollagen als implantiertes Material	41
3. Kollagen K 1105/a als implantiertes Material	45

4. Kollagen K 1105/b als implantiertes Material	48
5. Kollagen K 1105/c als implantiertes Material	51
III. Zusammenfassung der Ergebnisse	54
Diskussion	57
Zusammenfassung	63
Literaturverzeichnis	64
Lebenslauf	75

EINLEITUNG

Beim Menschen, bei allen Wirbeltieren und bei den Wirbellosen bis hinab zu den Schwämmen stellt Kollagen das wichtigste Skleroprotein dar. Es bildet den Hauptbestandteil der Stütz- und Bindegewebe, insbesondere der Haut und der organischen Knochensubstanz (KARLSON). Kollagen gehört zu den "dankbaren" (REICH) biologischen Untersuchungsobjekten: es kommt häufig vor, es läßt sich relativ einfach und billig sowohl als unlösliche Faser als auch als lösliches Makromolekül isolieren, und es ist chemisch und thermisch recht stabil. Dies erklärt zum Teil die große Bedeutung, die dieses Eiweiß für die Industrie, vor allem für die Leder-, Leim- und Textilindustrie gewonnen hat.

Seit Jahren spielen Kollagenpräparate und Implantate auch in der Medizin eine Rolle, die von Jahr zu Jahr bedeutender wird. Für den medizinischen Bereich ist schon seit längerem ein Verfahren entwickelt worden, das erlaubt, Hautkollagen zu lösen und wieder strukturgebunden zu fällen. Nach BRAUN wird zerkleinerte, entfettete und durch Alkalieneinwirkung aufgequollene Schweinehaut homogenisiert und anschließend zur Alkalienentfernung dialysiert. Die dann vorliegende Kollagenlösung wird mit einer je nach Präparat wechselnde Menge von Alginat gemischt, in Schalen gegossen und mit Elektrolyten angereichert. Es entsteht ein poröses Gel, das mit physiologisch unbedenklichen Gerbstoffen gehandelt wird. Dadurch entstehen weitere intramolekulare Querverbindungen, die dem Kollagenschwamm eine strukturelle Konsistenz verleihen. Nach Entfernung überschüssiger Gerbstoffe wird der Schwamm gefriergetrocknet in Kunststoffbeutel eingeschweißt und strahlensterilisiert.

Bei der Übertragung kollagener Gewebe wurde immer wieder die Leitschienenfunktion dieser Implantate betont (BÜCKLE de la CAMP 1969; HAMPERL u. LUHR 1964). Da auch die Bedeutung des Kollagens für die Knochenstruktur schon seit langem bekannt war, stellte sich BEDACHT die Frage, ob heterologes Kollagen auch in der Knochenhöhle, sei sie nun septisch oder aseptisch, anwendbar bzw. tauglich ist. BEDACHT zeigte - durch Tierexperimente zuerst, durch die klinische Anwendung dann - daß Kollagen als Füllmaterial der Knochenhöhle die Binde- und Knochengewebsneubildung begünstigt.

Unter der Anleitung von Priv. Doz. Dr. R. Bedacht war es nun unsere Aufgabe, 5 verschiedene, von der Firma Braun-Melsungen hergestellte heterologe Kollagenpräparate in die infizierte Knochenmarkshöhle der Kaninchentibia zu implantieren und die Implantate herauszufinden, die am geeignetsten sind, die Binde- und Knochengewebsneubildung und hiermit auch die Ausheilung der infizierten Höhle zu fördern bzw. zu begünstigen.

THEORETISCHER TEIL

I. Aufbau und Funktion des Bindegewebes

Entstehung, Charakteristika und biologische Funktion des Kollagens sind nur vom Aufbau des Bindegewebes her zu verstehen.

Das Bindegewebe stammt vom Mesoderm ab und ist die größte Gewebskomponente des tierischen und menschlichen Körpers. Auch bei mageren Menschen besteht noch 16 % des Körpergewichtes aus Bindegewebe (SCHADE). Es ist am Aufbau aller Organe beteiligt und bildet selbst organhafte Anlagen, von denen uns besonders der Knochen interessieren wird. Trotz der vielen morphologischen Erscheinungsformen weisen alle Bindegewebsarten drei Grundbausteine auf: Zellen, Fasern und Grundsubstanz. So unterschiedliche physikalische Eigenschaften verschiedener Bindegewebsformen wie die Zugfestigkeit der Sehnen und die Durchsichtigkeit der Hornhaut kommen vor allem durch Variation des Verhältnisses der drei Grundbausteine zustande (REICH). So setzt sich z.B. die Knochencompacta aus viel Fasern und Grundsubstanz und relativ wenig Zellen zusammen, während das Knochenmarkgrundgewebe aus relativ sehr viel Zellen und wenig Grundsubstanz und wenig Fasern besteht.

Von der Funktion der Bindegewebszellen hängt die Bildung der anderen Bausteine ab. Die folgende Tabelle nach KAISER, in der die verschiedenen Zellformen des Bindegewebes und ihre Aufgaben aufgezählt sind, zeigt die vielseitigen Syntheseleistungen und die Abwehr- und Speicherfunktionen des Bindegewebes.

Zellformen	Aufgaben
Mesenchymzelle -	Stammzelle - Zellvermehrung
Retikulumzelle -	Bildung von Grundsubstanzen, Faser- substanzen
Fibroblast -	Stofftransport - Regulationen
Fibrozyt	
Mastzelle	Bildung von gewebsaktiven Stoffen (Heparin, Serotonin, Histamin)
Monozyt-Histiozyt-Makrophagen	Abwehrsystem, Phagozytose, Fermentbild- ner, Wundheilung u.s.w.
Lymphozyten-Plasmazellen	immunologisch kompetentes Zellsystem - Abwehr
neutrophile und eosinophile Granulozyten	zelluläres System für akute Abwehrvor- gänge, Fermentbildung
Sehnenzelle-Osteozyt- Chondrozyt	Bildung und Abbau von Faser- und Grund- substanzen
Fettzellen - Blutzellen	Speicher - Transport - Regulation

Tabelle 1: Zellen des Bindegewebes (nach KAISER 1971)

Die Fasern des Bindegewebes werden außerhalb der Zelle aus Einzelteilen, die die Zellen synthetisieren, gebildet. Neben den Kollagenfasern, auf die ausführlicher eingegangen werden wird, kommen im Bindegewebe Retikulinfasern, elastische Fasern, Mikrofibrillen und Oxytalanfasern vor. Sie unterscheiden sich auf Grund ihrer histochemischen, physikalischen und strukturellen Eigenschaften und erfüllen dementsprechend auch verschiedene Aufgaben; gemeinsam ist

ihnen, daß sie für die Struktur und damit auch für die Funktion der Organe, in denen eine bestimmte Faserart oder eine Kombination verschiedener Faserarten gehäuft vorkommen, von entscheidender Bedeutung sind. So bewirken z.B. die elastischen Fasern die reversible Dehnbarkeit der Ligamenta flava, das Zusammenwirken der kaum dehnbaren kollagenen Fasern mit den elastischen in der Sehne ermöglicht die allmähliche Übertragung des Muskelzuges auf das Skelett: das "weiche Anziehen" (WALLRAFF).

Die Bindegewebsgrundsubstanz besteht in der Hauptsache aus interstitieller Flüssigkeit und aus sauren und neutralen Mucopolysacchariden, die an Eiweiß gebunden sind (Glykoproteine). Zu den wichtigsten Mucopolysacchariden gehören die Hyaluronsäure, das Chondroitinsulfat, das Chondroitin-Heparitin-(mono)-sulfat und das Heparin. Die Grundsubstanz entsteht vor den Fibrillen und ist für deren Bildung und Wachstum nötig (LEONHARDT). Sie vor allem ist für den Stofftransport und für die Festigkeit und Haltbarkeit des Stützgewebes verantwortlich (JUNGE-HÜLSING). Auch für spezielle physikalische Eigenschaften bestimmter Organe ist die Grundsubstanz von großer Bedeutung; so bewirkt z.B. die Hyaluronsäure die Durchsichtigkeit, Plastizität und Viskosität des Glaskörpers.

Bei den Funktionen des Bindegewebes unterscheiden wir mit KAISER physikalische, physiko-chemische und biologische Funktionen. Die Aufgaben, die das Bindegewebe auf Grund seiner besonderen physikalischen und mechanischen Eigenschaften erfüllen kann, können wir unter anderem in der Festigkeit von Sehnen und Knochen, in der Dehnbarkeit und in der Elastizität von Uterus und Lunge und in der Plastizität der Gelenkschmiere erkennen.

Physiko-chemische Funktionen übernimmt das Bindegewebe mit seiner Bedeutung für die Regulation des Wasserhaushaltes. Vor allem Hyaluronsäure vermag als hydratisiertes Gel Wasser zu binden. Da die Mucopolysaccharid-Protein-Komplexe eine negative Ladung besitzen und dies für die Zahl der Gegenionen und für die Austauschfunktion von einwertigen Kationen gegen zweiwertige von Bedeutung ist, spielt das Bindegewebe eine große Rolle für die physiologischen und pathologischen Verkalkungsprozesse.

Zusammenfassend bezeichnen wir mit CHVAPIL als wichtigste biologische Funktion des Bindegewebes die synthetischen Leistungen, die zur Bildung der verschiedenen Faserbausteine führen, und den Stoffwechsel der gesamten Grundsubstanz. Auf die Funktion des Kollagens im Zusammenspiel mit den anderen Bestandteilen des Bindegewebes werden wir eingehen, wenn wir Aufbau und Biologie des Kollagens geschildert haben werden.

II. Biochemie und Biologie des Kollagens

1. Struktur

Die molekulare Struktur des Kollagens hilft uns, die biologische Funktion dieses Eiweißes zu verstehen. Wie jeder Eiweißkörper besitzt er mehrere einander übergeordnete Strukturen, die als Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur bezeichnet werden.

Aminosäurezusammensetzung und Sequenz charakterisieren die Primärstruktur. Sie ist von BOEDTKER und DOTY u.a. mit Hilfe der Partialhydrolyse mit Säure, mit Hilfe des tryptischen Abbaus des denaturierten Moleküls und mit der Anwendung des Enzyms Kollagenase, das vom Gas-

brandbazillus gebildet wird, zum größten Teil aufgeklärt worden.

Kollagen zeichnet sich durch einen hohen Gehalt an Glycin, Prolin und Hydroxyprolin und ferner an polaren Aminosäuren (Glutamin-, Asparaginsäure, Arginin und Lysin) aus (BOWES, ELLIOTT, MOSS).

1000 Aminosäuren sind, wie bei jedem Eiweißkörper, amidartig zu einer Peptidkette zusammengeschlossen. Längs der Kette unterscheidet man Neutralbereiche mit den leichten und neutralen Aminosäuren und polare Bereiche mit den schweren und polaren Aminosäuren (KÜHN, GRASSMANN). Die Primärstruktur enthält alle Informationen für die Entstehung der höheren Strukturen.

Sekundär- und Tertiärstruktur, zusammen von KARLSON auch als Kettenkonformation bezeichnet, sind hauptsächlich mit Hilfe röntgenographischer Untersuchungen geklärt worden und beschreiben die stäbchenförmigen Kollagenmoleküle. Die Aufklärung dieser Strukturen geht im Wesentlichen auch RICH und CRICK und auf RAMACHANDRAN zurück. 3 Peptidketten, jede aus 1000 Aminosäuren zusammengesetzt und eine gestreckte Schraube bildend (Sekundärstruktur), verdrillen sich um eine gemeinsame Achse zu einer Überschraube, die als Tripelhelix bezeichnet wird und die Tertiärstruktur darstellt. Die Ringe des Prolins und Hydroxyprolins und die Seitenketten der schweren polaren Aminosäuren ragen bei den einzelnen Schrauben nach außen. Verfestigt wird die Tripelhelix durch Wasserstoffbrücken von Kette zu Kette quer zur Faserrichtung. So entstehen starre und fast gestreckte Dreierschrauben (RAMACHANDRAN et al.). Die Länge einer Aminosäure beträgt in Faserichtung $2,86 \text{ \AA}$, das ergibt bei 1000 Aminosäuren eine Moleküllänge von ungefähr $2800 \text{ \AA}$. Das ganze Molekül, das nach SCHMITT Tropokollagen genannt wird, hat einen Durchmesser von $14 \text{ \AA}$ und ein Molekulargewicht von 360 000.

Wichtig für die Eigenschaften des Tropokollagens ist die Verteilung der polaren Aminosäuren längs des Moleküls; diese Verteilung bedingt getrennte positive und negative Ladungsschwerpunkte auf der Moleküloberfläche, was für die Entstehung der Fibrillen (Quartärstruktur) verantwortlich ist (KÜHN u.a.).

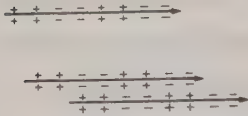
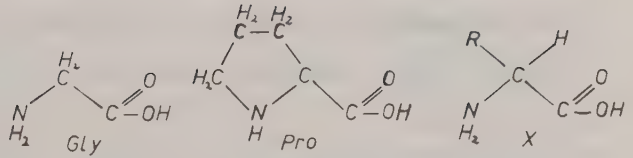


Abb. 2: Gestaffelte Anordnung der Kollagenmoleküle in den Fibrillen, durch elektrostatische Anziehungskräfte hervorgerufen (nach HODGE u. PETRUSKA).

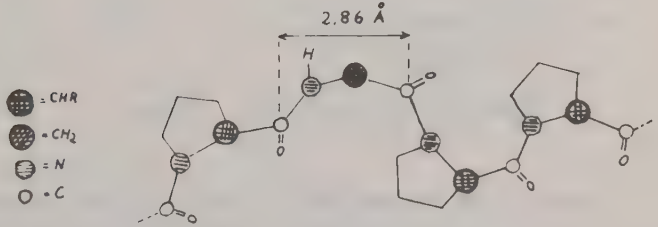


Die Schwerpunkte der positiven und der negativen Ladungen verschiedener Tropokollagen-Moleküle kommen nebeneinander zu liegen. Auf Grund der charakteristischen Verteilung der Ladungsschwerpunkte versetzen sich die Moleküle um ein Viertel ihrer Länge gegeneinander, sich parallel zusammenlagernd (siehe Abb. 2). Die treibende Kraft bei dieser Zusammenlagerung ist die elektrostatische Anziehung. Die Einviertelversetzung der Tropokollagenmoleküle in den Fibrillen bedingt die elektronenmikroskopische Querstreifungsperiode von 700 Å, die von HALL u. Mit. 1942 und von WOLPERS 1943 beschrieben wurde. Zusammenfassend sollen folgende Abbildungen die Strukturen des Kollagens verdeutlichen.

Freie Aminosäuren



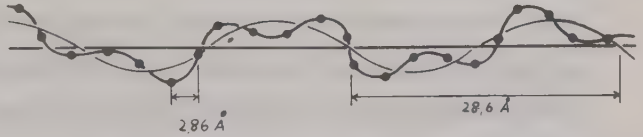
Peptidspirale, Aminosäuresequenz
(Primärstruktur) erkennbar
Vergrößerung 87 000 000
Entnommen aus P. Karlson
Kurzes Lehrbuch der Biochemie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart



Peptidspirale, Punkt Aminosäure
Vergrößerung 17 500 000



Peptidschraube zur Überschraube verdreht
Sekundärstruktur
Vergrößerung 17 500 000



Dreifalterschraube (Tertiärstruktur)
Vergrößerung 17 500 000



ropakollagenmolekul
Vergrößerung 330 000

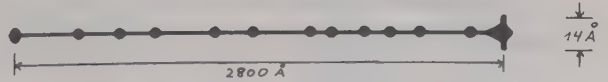
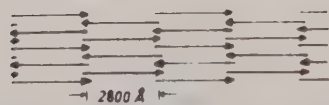


Abb. 3: Struktur des Kollagens (nach KARLSON und nach KÜHN)

Neben den in der Natur vorkommenden Fibrillen sind noch zwei in Vitro vorkommende Quartärstrukturen bekannt, die sich ebenfalls aus der elektrostatischen Anziehung der Tropokollagenbereiche erklären: die Long-Spacing-Segmente und die Long-Spacing-Fibrillen (KÜHN u. ZIMMER; SCHMITT, GROSS u. HIGHBERGER). Siehe Abb. 4!



Kollagenfibrille des Long-spacing-Typs
Periode etwa 2800 Å



Long-spacing-Segment
Länge etwa 2800 Å

Abb. 4: Segment und Fibrille des Long-Spacing-Typs. (Entnommen aus C.REICH: Kollagen, Verlag Theodor Steinkopff, Dresden)

2. Stoffwechsel

Auch die Kollagensynthese verläuft wie bei jedem Eiweiß über den Dreistufenmechanismus der Proteinsynthese: Aktivierung der Aminosäuren, Übertragung auf eine spezifische Transfer-RNS und schließlich die Verknüpfung der Monomeren zur Polypeptidkette. Die speziellen Probleme, die sich für den Einbau der für das Kollagen besonders wichtigen Hydroxyaminosäuren ergaben, sind von CORONADO u. Mit., PETERKOFISKY u. UDENFRIEND u.a. untersucht und größtenteils gelöst worden. Die Synthese der Tripelhelix geht noch in der Zelle vor sich, während die Zusammenlagerung der Moleküle zu den Fibrillen und die Verfestigung zu unlöslichem, reifem Kollagen im extracellulären Raum stattfindet. Während des Reifungsprozesses werden die löslichen Vorstufen durchlaufen: anfangs kann das Kollagen mit 0,14 M, später mit 0,45 M Kochsalzlösung aus dem Bindegewebe herausgelöst werden, dann geht es über

die Stufe des säurelöslichen zum unlöslichen Zustand des reifen Kollagens über (GROSS). Siehe Abb. 5!

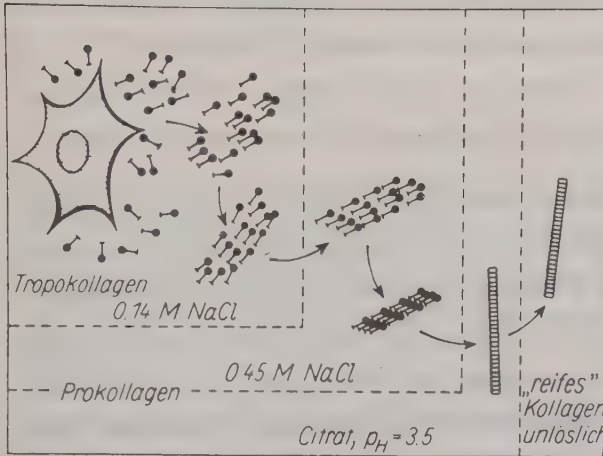


Abb. 5: Reifung der Kollagenfibrille im Bindegewebe. Übergang vom neutral-salzlöslichen zum säurelöslichen und unlöslichen Kollagen. Nach GROSS.

Aus den Arbeiten von HARKNESS u.a. geht hervor, daß das Neutralsalzlösliche Kollagen die Rolle einer Vorstufe sowohl des säurelöslichen als auch des säureunlöslichen Kollagens zukommt. KÜHN et al. zeigte, daß das säurelösliche Kollagen eher ein Nebenprodukt als ein Zwischenprodukt beim Unlöslichwerden des Kollagens darstellt (siehe Abb. 6).

Grundsätzlich unterscheiden sich die einzelnen Kollagene im Ausmaß der intramolekularen Quervernetzung; unlösliches Kollagen enthält darüber hinaus eine Anzahl intermolekularer Quervernetzungen, die das Unlöslichwerden verursachen (HÖRMANN). COOPER u. Mit. nehmen an, daß Glycoproteine für die Reifung von besonderer Bedeutung sind, da sie vielleicht als "Kittsubstanzen" wirken.

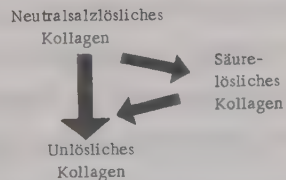


Abb. 6: Übergang vom Kollagenmakromolekül zum reifen Kollagen. Hauptweg durch dickeren Pfeil gekennzeichnet. Nach REICH.

Die Stoffwechselaktivität des Kollagens kann durch Anwendung isotonenmarkierter Aminosäuren gemessen werden. Es hat sich gezeigt, daß die biologische Halbwertszeit des Kollagens von Organ zu Organ schwankt. Ungefähr beträgt sie nach Untersuchungen von NEUBERGER et al. für reifes Kollagen 100 Tage, für natives weniger. Kollagen kann also insgesamt zu den stoffwechselträgen Proteinen gezählt werden.

Auf die Erneuerungszeit wirken Hormone und Vitamine ein. Cortisol bewirkt eine Anreicherung von unlöslichem Kollagen und eine Inhibition der Synthese (FLEISCH). Progesteron und Harnstoff bewirken hingegen, daß neutralsalzlösliches Kollagen zunimmt. Dieses ist durch Proteasen leichter angreifbar und bewirkt somit eine mechanische Schwäche des Gewebes (KÜHN u. Mit.). Bei jungen Organismen treten die löslichen Vorstufen vermehrt auf; mit steigendem Alter geht die Kollagensynthese zurück und der Anteil der löslichen Fraktionen wird geringer.

Bei Körpertemperatur wird lösliches Kollagen allmählich denaturiert und kann dann von Proteasen angegriffen werden. Der enzymatische Abbau des reifen Kollagens ist hingegen noch weitgehend unklar. Echte Kollagenasen konnten bisher nur bei Nicht-Säugetieren nachgewiesen werden (GROSS u. LAPIERE). Mehrere Autoren (HOUCK u. Mit., GROSS, KÜHN u. Mit. u.a.) nehmen für den Abbau von unlöslichem Kollagen im Säugetierorganismus das Zusammenwirken von einer Gewebsprotease mit einer Kollagenmukoproteinase an.

3. Biologische Funktion

In erster Linie besitzt Kollagen selbstverständlich statische Funktionen, auf die schon eingegangen wurde.

In der Feinstruktur des Kollagens begründet ist die Fähigkeit des kollagenen Fasergeflechtes, kleinen Formveränderungen nachzugeben und großen einen erheblichen Widerstand entgegenzusetzen. Bei der Übertragung von Zugkräften über die Sehnen gleiten anfangs die Filamente aneinander ab.

Das Knochengewebe wird seiner Stützfunktion dadurch gerecht, daß die Kollagenfasern mit anorganischen Kristallen durchsetzt sind. Dadurch, daß die Apatitkristalle sehr klein sind, können sich Risse in ihnen kaum ausbilden, vielmehr gelangt ein fortschreitender Sprung sofort an die Kristallenden, wo es in das Kollagen übergeht, welches deformiert, aber nicht gespalten wird.

Erwähnt sei auch, daß Kollagen die mechanischen Eigenschaften der Haut gewährleistet, insbesondere Festigkeit und Dehnbarkeit; auch für die Narbenbildung ist Kollagen von besonderer Bedeutung.

Wesentlich für die Stützfunktion des Knochens ist die Fähigkeit des Kollagens, Calciumphosphat ein- und anzulagern.

Die Calcifizierung eines Gewebes setzt die Fähigkeit voraus, Keime für das Kristallwachstum ausbilden zu können, an denen Apatitkristalle weiterwachsen, bis sie die ganze Fibrille einhüllen. Dazu ist unter den verschiedenen Formen des Kollagens nur die native Fibrille mit einer Querstreifungsperiode von 640 Å in der Lage (GLIMCHER, HODGE u. SCHMITT). Dies stellt einen direkten experimentellen Beweis für die Bedeutung der Kollagenstruktur beim Auslösen des Kristallwachstums dar. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von JACKSON zeigen Apatit-Teilchen, die in regelmäßigen Abständen entsprechend der Identitätsperiode an bestimmten Stellen der Faser eingelagert sind; dies zeigt, daß bestimmte Stellen der nativen Kollagenfibrille in der Lage

sind, Apatit-Keime entstehen zu lassen. Vielleicht handelt es sich um die Hohlräume, die bei der Zusammensetzung der Kollagenmonomeren zur nativen Fibrille in der Nähe der sich überlappenden Endbereiche entstehen (HODGE, PETRUSCHKA).

Die Nucleationsfördernde Funktion des Kollagens scheint auf einem allgemein molekularen Bauprinzip zu beruhen (AMBADY): die orientierte strukturabhängige Substanzabscheidung des Knochenminerals auf dem Kollagen ist möglich, weil bestimmte molekulare oder auch atomare Abstände der einen Substanz mit der anderen weitgehend übereinstimmen.

Nach Primärschritt der Kalzifizierung ist nach GLIMCHER wahrscheinlich eine Bindung von Phosphat an das Kollagen, wobei alkalische Phosphatase die entscheidende Rolle bei der Freisetzung anorganischen Phosphats spielt, die sauren Mucopolysaccharide als "Kalziumfänger" fungieren und das Kollagen selbst die Kristallbildung induziert. Da das Problem noch nicht endgültig geklärt ist, gibt es auch noch andere Theorien.

Sowohl Kalzium- wie Phosphataufnahme wird von Mg^{++} , Pyrophosphat und sauren Peptiden gehemmt (WADKINS). FLEISCH hält es für möglich, daß je nach der vorhandenen Pyrophosphatkonzentration die Verkalkung stattfinden kann oder nicht, was eine Erklärung dafür wäre, daß nicht alle nativen Kollagene verkalken.

III. Bedeutung der Kollagenpräparate für die Medizin

1) Für die Medizin wichtige Eigenschaften der Kollagenpräparate

Nachdem wir uns mit der Struktur des Kollagens und mit seiner Funktion im Organismus beschäftigt haben, gehen wir jetzt auf die Verwendungs-

möglichkeiten industriell hergestellter Kollagenerzeugnisse in der Medizin über. Es seien zuerst, in Anlehnung an CHVAPIL, ihre für die medizinische Verwendbarkeit wichtigen Eigenschaften geschildert.

Kollagen zeichnet sich durch eine große mechanische Festigkeit mit geringer Dehnbarkeit aus. Die geringe Elastizität hängt von der makromolekularen Struktur und von der Menge der interzellulären Grundsubstanz ab, die eine Verschiebung der Fasern gegeneinander in nur geringem Ausmaße erlaubt. Durch Wärmeeinwirkung, Änderung des Ph-Milieus und der Anzahl der Querverbindungen zwischen den Molekülen kann die physikalische strukturelle Stabilität in beide Richtungen verändert und so dem Verwendungszweck angepaßt werden (CHVAPIL, HRUSA).

Mit der Stufe der Vernetzung der kollagenen Strukturen, die je nach Gerbungsmittel in den Kollagenerzeugnissen erzielt wird, und durch die Röntgenbestrahlung in größeren Dosen ist die Resorptionsgeschwindigkeit im Wirtsorganismus lenkbar. Die Gerbung erschwert die Resorbierbarkeit, die Bestrahlung erleichtert sie.

Die für die Verwendbarkeit in der Medizin grundlegende Frage der Antigenizität des Kollagens und ihrer Stärke stand lange im Mittelpunkt von Diskussionen. Die Antigenizität selbst ist bewiesen (HAMPERL, LUHR, ROGGATZ, PAZ u.a.). Nach KIRrane und GLYNN ist sie an das Tripeptid Glycin-Prolin-Hydroxyprolin gebunden; sie halten es aber auch für möglich, daß die Antigenizität des Kollagens mit der Helixstruktur zusammenhängt. Die Antigenizität läßt sich durch die Stufe der Gerbung und durch Bestrahlung (CERVINKA et al., CHVAPIL et al.) verringern.

Kollagen besitzt die Fähigkeit, gewisse Stoffe an der Oberfläche seiner Struktur zu binden. Dadurch kann man ihm weitere erwünschte Eigenschaften verleihen, z.B. gerinnungshemmende durch Adsorption von Antikoagulantien.

Als hochorganisierte Kristalle wirken kollagene Fasern in einer Kollagenmoleküllösung als Nukleationszentren und beschleunigen so das Ausreifen des körpereigenen Kollagens. WOOD hat bewiesen, daß neutral-salzlösliches Kollagen die Veränderung des nichtgeordneten Knäuels zur Helix einleitet. Kollagene Fasern bilden Bahnen, in denen Fibroblasten reisen und entlang derer Kapillaren wachsen (BECHTOL u. ARTANDI, HADFIELD). So kann man nach Injektion von Kollagenlösung eine deutliche Zunahme der Festigkeit von Narbengewebe beobachten (HERNANDEZ-RICHTER, STRUCK u. Mit.).

2. Gefäßprothesen aus kollagenem Material

Neben der Autotransplantation von Venen spielt für die Gefäßchirurgie die Gefäßprothese eine Rolle. Bei ihrer Herstellung ist Kollagen von Bedeutung. Die Wand soll porös sein, damit das umgebende Gewebe schnell einwachsen kann. Bei der nach CHVAPIL u.a. optimalen Porosität von 17 000 ml H_2O cm/120 Hg/min. muß die Blutung durch die Wand verhindert werden, was mit der absorbierbaren und biologisch unschädlichen Gelatine und mit Kollagen versucht worden ist. Das führte zur Entwicklung der kombinierten Gefäßprothese (WESELOWSKI u. Mit.): sie wird so gestrickt, daß auf eine Draconfaser eine oder mehrere Kollagenfasern kommen. Es handelt sich also um eine Kombination von absorbierbarem und nicht absorbierbarem Material.

CHVAPIL u.a. erachten es als ungünstig, wenn absorbierbare Substanzen an der Außenseite angewendet werden, da sich die funktionell beste Neointima bildet, wenn die Gewebsbildung in der Adventitia minimal ist. Nach dem Patent von KRAJICK, CHVAPIL und ADAM wird auf ein dünnes kollagenes Röhrchen, das an der Innenseite mit Heparin imprägniert ist, ein hochporöses künstliches Gewebsnetz gestülpt. Dies ermöglicht eine schnelle Invasion des umgebenden Gewebes. Der kollagene Teil wird innerhalb von 6 Wochen resorbiert, in der Zeit also, in der die Neointima entsteht. Wesentlich für den Erfolg ist die Bildung der Antikoagulationsschicht mit Heparin. Die Fähigkeit des Kollagens, Heparin zu binden, wurde schon erwähnt.

3. Kollagenschaum zur Blutstillung

In der Chirurgie wird häufig hämostatischer Schaum aus Fibrin oder Gelatine verwendet. O.NEUNER berichtete als erster, daß auch Kollagenschaum eine hämostatische Wirkung besitzt. Er hat ihn bei der Behandlung komplizierter Wunden nach Zahnextraktion angewendet.

Es gibt zwei Arten von Kollagenschaum, der als Hämostatikum oder als Tampon benützt werden kann; der native Typ, der nach Aufquellung eines im sauren Milieu gereinigten Kollagens und anschließender Gefriersublimation und Dehydratation gewonnen, und der Typ, der durch Gerbung des ersten hergestellt wird. Der native Kollagenschaum nimmt ein größere Flüssigkeitsmenge auf als sein Eigengewicht ausmachen würde und geht in ein irreversibles Gel über, wenn er mit Blut in Berührung gekommen ist. Seine hämostatische Wirkung besteht in der plötzlichen Vergrößerung der mit dem Blut in Berührung kommenden Fläche und in der Zerstörung von Thrombozyten. Der gegerbte Typ besitzt die nach CHVAPIL und HOLUSA wichtigeren Eigenschaften, schnell einen einheitlichen zähen

Überzug auf der Wundoberfläche zu bilden und wiederholt bedeutende Blutmengen aufsaugen zu können.

4. Kollagen als Nahtmaterial

PICHEL benutzte 1929 zum ersten Mal kollagene Fasern für ophthalmologische Operationen. Die Festigkeit von kollagenen Fasern aus tierischen Schwanzsehnen ist größer als die Festigkeit von Catgut oder Seide vom selben Durchmesser. Die Vorteile der natürlichen Kollagenfasern, die auf verschiedene Arten gewonnen werden können, sind seine "Absorbierbarkeit, Nachgiebigkeit - vor allem der Enden nach der Knüpfung - es schrumpft nicht nachträglich nach der Knüpfung, seine Weichheit, glatte Oberfläche, geringe Dehnbarkeit und eine verhältnismäßig geringe Gewebsreaktion" (CHVAPIL). Aber die natürlich zubereiteten Fasern haben auch Nachteile: ihre begrenzte Länge und Dicke, die Notwendigkeit, sie möglichst frisch benützen zu müssen, die für manche Zwecke zu schnelle Resorption. Überlegen sind die synthetischen kollagenen Fasern - z.B. die des amerikanischen Patentes der Firma Ethicon. Dispergiertes Kollagen wird in Form von Fasern oder in Streifen in ein Aceton-Ammoniak-Dehydratationsbad gesteckt. Die gebildeten feinen Fäserchen werden dann zu stärkeren gesponnen. Man kann Kollagenfäden verschiedenen Durchmessers, beliebiger Länge und unterschiedlicher Eigenschaften herstellen. Durch eine Vorbestrahlung kann man ihre Absorbierbarkeit beschleunigen (BECK u. Mit.), was z.B. für die plastische Chirurgie von Bedeutung ist. Wenn man längs des eingenähten resorbierbaren Materials eine größere Fibrosierung wünscht, benützt man Fasern, die mit einem fibroplastisch aktiven Stoff kombiniert sind, z.B. bei der Behandlung eines Gebärmutterprolapses oder bei inoperablen Brüchen. MILLER u. Mit., BRAUN-FALCO u.a. berichten

von guten Erfahrungen.

5. Kollagenmembranen

Schon lange stellt die Verhütung postoperativer Adhäsionen in der Peritonealhöhle und nach Operationen von Nerven und Sehnen ein Problem dar (COOK). Man benutzte dazu Filme verschiedenster Herkunft, so z.B. mikroporöse Membranen aus Acetocellulose, die aber in einer zweiten Operation entfernt werden mußten. Neuerdings kann man die Gewebe mit Filmen aus Silikon oder mit Filmen aus Kollagen oder Gelatine bedecken. Die perineurale Applikation kollagener Derivate rief nur eine minimale Gewebsreaktion hervor (BRAUN). Diese kollagenen Filme sind 1 bis 2 mm dick und sind durch Bestrahlung sterilisiert. Sie verhindern die Entstehung von Neurinomen und Narbenstrikturen.

Größere Bedeutung haben Kollagenmembranen zur Deckung von Hautdefekten. Kollagen zeichnet sich durch eine große Fähigkeit, Exsudate zu binden, aus. Weitere Forderungen, die nach SCALES an einen temporären Hautersatz zu stellen sind, lauten: die Wunde muß vor weiterer Schädigung geschützt werden, eine bakterielle Kontamination muß verhütet werden. Ferner fordert SCALES: Durchlässigkeit von Wasserdampf, Unentzündbarkeit, Reizlosigkeit und Sterilesierbarkeit. Das Deckmaterial einer Wunde soll auch nicht zur Adhäsion neigen, und es darf nicht zum Durchwachsen von Kapillaren kommen. Obwohl dieser letzte Punkt für die Kollagenfolien strittig ist, liegen schon eine Reihe guter Ergebnisse vor. OTT berichtet von guten Erfolgen bei Meerschweinchen nach alloplastischem Hautersatz mit porösen Kunststoffen. BENJAMIN u.a. haben mit Erfolg Verbrennungen dritten Grades mit autologem Kollagen gedeckt. Auch WANKE, WANKE et al. und KÖHNLEIN berichten von guten Er-

folgen, wobei KÖHNLEIN allerdings die starke leukocytaire Infiltration des Wundbettes erwähnt. FRIEDRICH, VAKILZADELN und GOEBEL berichten, daß sie erfolgreich ulceröse Gewebslücken der unteren Extremitäten gedeckt haben.

6. Weitere Verwendungsmöglichkeiten

Von RUBIN u. Mit. ist die Verwendbarkeit kollagener Membranen für die Dialyse gezeigt worden. Die dialysierenden Eigenschaften konnten mit der Dauer der Bestrahlung verändert werden.

PEACOCK u. Mit. haben nach operativen Eingriffen an der Leber den Defekt mit Kollagen ausgefüllt.

FRÖSCHLIN, EBERLEIN u.a. berichten über gute Erfahrungen mit einem kollagenhaltigem Plasmaersatz.

Weitere Verwendungen von Kollagenpräparaten sind denkbar und zum Teil in Entwicklung: in der Prothetik, zur nahtlosen Verbindung in der Gefäßchirurgie. RUBIN erwähnt noch Kollagen als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Herzklappen und im Implantationsmaterial am Auge.

IV. Anatomie und Physiologie des Knochens

Der zu einem geringen Teil unmittelbar aus dem Mesenchym hervorgehende oder, zum größeren Teil, über Ossifikationspunkte im Knorpel sich bildende Knochen stellt mit seinen mechanischen Funktionen, mit seiner Bedeutung für den Mineralstoffwechsel und mit seiner Funktion als "Knochenmarkbehausung" (ZOLLINGER) ein hochspezialisiertes Bindegewebe dar. Es wird aus anorganischen und aus organischen Bestandteilen aufgebaut.

1. Die Knochenzellen

Zu den organischen Bestandteilen zählen die Knochenzellen und die organische Grundsubstanz. Die Zellen - Osteoblasten, Osteocyten und Osteoklasten - entwickeln sich aus denselben mesenchymalen osteogenetischen Stammzellen, erfüllen aber verschiedene Funktionen. Unter besonderen Bedingungen können sie aber ihre Aufgaben auch wechselseitig übernehmen (McLEAN u. URIST).

Die Osteoblasten sind nur für drei Tage tätig. In dieser Zeit produzieren sie das zwei- bis dreifache ihres eigenen Volumens an Kollagenfibrillen und Mucopolysacchariden. Ihr stark basophiles Zytoplasma und ihre Zellkerne enthalten alkalische Phosphatase, der von Fleisch eine Bedeutung für die Verkalkung zugeschrieben wird. Im Laufe der Knochenbildung mauern sich die Osteoblasten ein, verlieren dabei den größten Teil ihres Ergastoplasmas und werden zu Osteocyten. Dies ist jedoch nicht mit allen Osteoblasten der Fall, die Mehrzahl von ihnen wird wahrscheinlich wieder zu Stammzellen (SCHWEIBERER).

Die "eingemauerten" Osteocyten haben feine Ausläufer, die ihnen Ernährung und Stoffaustausch ermöglichen; sie behalten den Mitochondrien- und Enzymbestand der Osteoblasten. Unter pathologischen Bedingungen kann der Osteocyt wieder aktiviert werden und seine Lakune durch Resorption vergrößern; normalerweise ist sein Schicksal der Zelltod mit nachfolgender Mineralauffüllung der leeren Lakune. Dieser Vorgang ist von FORTST als Mikropetrose bezeichnet worden.

Osteoklasten sind Riesenzellen und können mehrere Kerne enthalten. Wahrscheinlich entstehen sie durch Vereinigung mehrerer Zellen - Osteocyten, Osteoblasten oder Stammzellen des Knochenmarks. Sie sind

amöboid beweglich, bauen den Knochen fermentativ ab und nehmen die Substanz durch Pinocytose auf (LEONHARDT). Gegen den Knochen zu tragen sie elektronenmikroskopisch sichtbare Mikrovilli, die ein Zeichen starker Resorptionstätigkeit sind.

Osteoblasten und Osteoklasten stellen wahrscheinlich verschiedene Funktionszustände ein und derselben Zelle dar, wobei das Gewebsumilieu für die Ausdifferenzierung mit ihrer ganz speziellen Funktion entscheidend sein soll.

2. Das organische Knochenstroma

Es gilt als sicher, daß eine geordnete Synthese der organischen Grundsubstanz der Kalzifikation und der Knochenbildung vorausgehen oder sie begleiten muß (DALLAMAGNE). Bestandteile des organischen Knochenstromas (-organische Matrix) sind nach EASTOE u. EASTOE, NEUBERGER u.a. zu ungefähr 95 % Kollagenfasern - auf die hier nicht mehr eingegangen werden wird - und die Grund- oder Kittsubstanz.

Diese Substanz ist strukturlos und besteht vorwiegend aus Mukopolysacchariden, die sich nach LOEVEN u.a. in Aufbau, Charakteristika und Funktion kaum von den Mukopolysacchariden anderer Gewebe unterscheiden. Ihre größte Konzentration ist in der Wachstumszone gefunden worden (KASAVINA, ZENKEVICH). Ihr Knochenanteil liegt bei 0,3 bis 0,4 % (McLEAN u. URIST). Die Grundsubstanz liegt in leicht dissoziierbarer Eiweißbindung vor. Sie bildet ein Gel, in das die Kollagenfibrillen eingebettet sind. Sie besteht aus Polymeren der Chondroitinschwefelsäure und der Hyaluronsäure. Der Polymerisationsgrad der Mukopolysaccharide und der Mineralisationsgrad des Knochens entsprechen ein-

ander (HÖVELS); so enthält der vollverkalkte Knochen nur hochpolymere Mukopolysaccharide, während im frisch verkalkten oder im Knochen, der abgebaut wird, der Polymerisationsgrad niedrig ist. Bei Fehlen der Mukopolysaccharide, etwa nach Knorpelzerstörung, hört das metaphysäre Wachstum auf. Aus autoradiographischen Untersuchungen geht hervor, daß appositionelles Knochenwachstum mit gesteigerter Synthese von Chondroitinsulfat einhergeht. Auch im ausgereiften Knochen werden von den Osteocyten ständig Mukopolysaccharide synthetisiert. Mit VITTALI kann man sagen, daß die Grundsubstanz auf die Fasersynthese, auf den Verkalkungsprozeß und auf den Stoffumtausch einwirkt, ohne daß über die Wirkungsweise heute schon gesicherte und einheitliche Ergebnisse vorlägen.

3. Die anorganischen Knochenbestandteile

Knochensalz besteht aus Ca^{++} , PO_4^{---} , OH^- , Karbonat, Wasser, Zitrat; außerdem enthält es kleine Mengen von Natrium-, Kalium, Magnesium-, Chlor- und Fluorionen. Seine Kristallstruktur entspricht der des Hydroxylapatits mit der allgemeinen Formel $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$, wobei im Knochen die Hydroxylgruppe ausgetauscht ist (McLEAN u. URIST). Die C-Achse (siehe Abb. 7!) der Knochensalzkristalle liegt in der Grundsubstanz den Kollagenfasern parallel und auf den Kollagenfibrillen.

Wahrscheinlich kommt Apatit in amorpher Form auch innerhalb der Kollagenfasern vor (HÖVELS). Das gefundene Ca/P-Verhältnis liegt mit 1,5 unter dem theoretischen Wert des Hydroxylapatits von 1,67. Das bedeutet, daß ein solcher Apatit sich in jede Richtung entwickeln kann und fähig ist, sich extremen Variationen der exogenen Calciumzufuhr ohne wesentliche Veränderungen von Form und Charakter des Kristalls anzu-

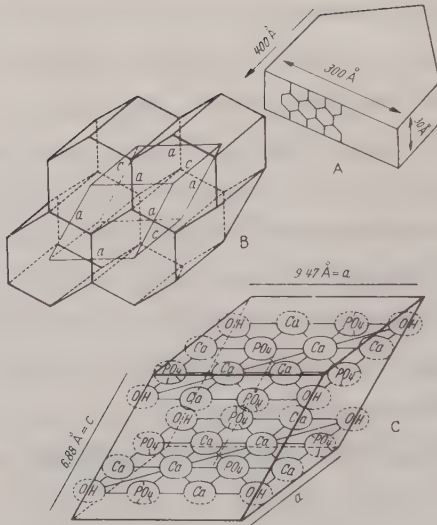


Abb. 7: A. Teilstück eines Hydroxylapatitkristalls. B. Darstellung der Grundeinheiten mit eingezeichneten Achsen. C. Anordnung der Atome in einer vereinfachten Grundeinheit des Hydroxylapatits. (Nach DALLAMAGNE)

passen. Die Dicke des Kristalls beträgt nur wenige Grundeinheiten. Dadurch kommt eine im Verhältnis zur Masse sehr große Oberfläche zustande. Man schätzt auf ein Gramm Knochensalz eine Austauschfläche von 150 bis 200 m², was die innere Oberfläche der gesamten Lunge übertreffen würde. Auf Grund der großen Oberfläche findet immer ein reger Ionenaustausch mit der interzellulären Flüssigkeit statt, die wiederum im Austausch mit dem Blut der Kapillaren steht. Für den Organismus insgesamt stellt der Knochen das größte Ionendepot dar (BENNET).

4. Struktur des Knochens

Das Schema von BENNINGHOFF zeigt uns die Struktur des uns interessierenden lamellären Knochens.

In seiner Form als Ganzes ist der Knochen seiner funktionellen Bean-

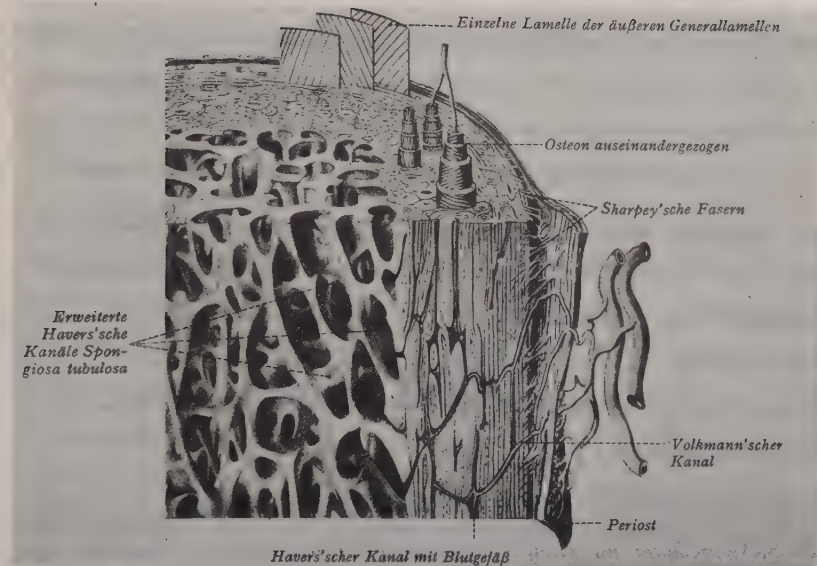


Abb. 8: Schema vom Knochenaufbau. Nach BENNINGHOFF aus: A. WALDEYER, Anatomie des Menschen, Walter de Gruyter & Co, Berlin 1967.

spruchung angepaßt. Die zugfesten Kollagenfasern mit den eingelagerten druckfesten Kristallen sind zu Lamellen zusammengefügt. Die einzelnen Lamellen vermögen, ihrer Bauweise entsprechend, auf einwirkende Verformungskräfte in zwei Dimensionen Widerstand zu leisten; dadurch, daß sie zu Lamellensynthesen zusammengelagert sind, in denen die Lamellen in verschiedenen Richtungen angeordnet und durch Fasern untereinander verbunden sind, kann der Widerstand gegen aus allen drei Raumrichtungen plötzlich einwirkende Verformungskräfte geleistet werden (MAATZ).

Neben den tangential angeordneten Lamellen verlaufen andere zirkulär um die Gefäßkanälchen (Havers'sche Kanälchen), in denen außer Blut-

auch Lymphgefäße und Nerven verlaufen, und bilden die Osteone. Ihre Fasern wechseln von Ring zu Ring Verschraubungsrichtung und Steilheit; benachbarte Lamellen bilden zueinander einen Winkel von 90 % (MÜLLER u. SCHENK). COOK und Mit. haben in dieser Anordnung einen wesentlichen Faktor für die Knochenfestigkeit erkannt, da die Osteonsysteme einen starken Verformungswiderstand in allen Qualitäten erlauben.

Die Flüssigkeitsfüllung im Haverssschem Kanälchen wirkt dem Manteldruck des Osteons, der von den Lamellen auf die innere Osteonwand ausgeübt wird, entgegen (MAATZ). Das Zusammenwirken von Flüssigkeitsdruck und Manteldruck bewirkt eine zusätzliche Festigung. Die Zusammenlagerung vieler Osteone entwickelt einen Widerstand vor allem gegen Biegunskräfte.

Schließlich erhält ein Skelettstück seine ausreichende Festigkeit und sein relativ zu seinen Aufgaben geringes Gewicht durch den Aufbau der Spongiosa, deren Bälkchen den Zug- und Drucklinien entsprechend angeordnet sind.

5. Knochenumbau

Die Umbauvorgänge im Knochen sind vor allem mit Hilfe von Radioisotopen untersucht worden. Sie finden während des ganzen Lebens statt, wobei in der Jugend der An- und im Alter der Abbau überwiegt (physiologische Altersosteoporose). Die Umbaurate der Spongiosa ist etwa dreimal so hoch wie die der Compacta (FROST). Der Umbau geschieht durch aktive Zelleistung, die eine ständige schleichende Erneuerung des Skeletts bewirkt. Dieser sogenannte schleichende Ersatz ist die Ursache der hohen Leistungsfähigkeit des Skeletts bis ins hohe Alter (UEHLINGER, PULS).

Beim gesunden Knochen des Erwachsenen halten sich An- und Abbau die Waage, wobei der Abbau eines Osteoclasten der Aktivität von 100 Osteoblasten bedarf, um den Defekt zu schließen. An- und Abbau finden im allgemeinen an sogenannten Umbauplätzen statt. Das sind kleine Areale von 100 bis 1000 n an der Längsachse eines Osteons, wo anscheinend die Stimulierung einer ruhenden osteogenen Stammzelle stattfindet (SCHWEIBERER).

Wenn sich die physiologischen Bedingungen ändern, kann die Knochenerneuerung enorm gesteigert werden. So verursachen mechanische Kraftwirkungen, wenn sie lange Zug oder Druck ausüben, Verstärkung oder Umbau der Knochenstruktur. Auf alle äußeren und inneren Reize - von den genannten lang einwirkenden mechanischen Kräften bis zur Entzündung und zur Nekrose - reagiert der Knochen immer mit gesteigerten Umbauvorgängen, die sich über Wochen und Monate erstrecken (MAATZ). Anfangs überwiegt dabei der Abbau, später der Anbau. Als Vermittler zwischen mechanischer Belastung und Zelltätigkeit nimmt ALLGÖWER piezoelektrische Kräfte an.

6. Knochenstoffwechsel

Im lebenden Knochen kommen Adsorption und Austausch der Ionen an der Kristalloberfläche und der Einbau in das Kristallgitter immer vor; Ausmaß und Geschwindigkeit dieser Vorgänge werden durch Regulationsmechanismen im Organismus modifiziert. Wesentlich dabei ist das Alter der Knochenstruktur: der neugebildete Knochen ist wasserreicher und stärker vaskularisiert. Deshalb sind die Diffusionsraten groß und Oberflächenaustausch und Kristallwachstum schnell. In etwa sechs Wochen werden ungefähr 90 % (LACROIX) der maximal möglichen Mineralmenge

aufgenommen, wobei das Hydratationswasser verdrängt wird. Im Laufe dieses Prozesses nimmt die Reaktionsfähigkeit des Osteons ab, das dann nur noch wenig am Stoffwechsel teilnimmt. Mit zunehmendem Alter und mit dem Stillstand des Wachstums nimmt der Anteil der hochmineralisierten Osteone zu und die Zahl der Knochenzellen ab (FLANAGAN u. Mit., KAO u. Mit.). Auch im Knochen der erwachsenen und des alten Menschen bleibt jedoch jederzeit aktives Material.

Die Prozesse, die die Wechselbeziehungen zwischen Knochen und Gesamtorganismus regeln, vor allem in bezug auf den Calcium- und Phosphathaushalt, stehen im wesentlichen unter dem Einfluß des Parathormons und des Vitamin D.

Parathormon beeinflusst die Aktivität der Osteoklasten. Es ist noch nicht geklärt, ob es auch unmittelbar die Grundsubstanz beeinflusst. Die stimulierten Osteoklasten veranlassen über die Sekretion von Carboanhydrase eine lokale Anreicherung von Wasserstoffionen, die zum Abbau der Mineralsalze führt. Der Calciumspiegel im Serum steigt somit an. DULCE beschreibt dies in folgender Reaktionskette: Parathormon - Osteoklasten - H^+ -Ionensekretion - Kalziummobilisation.

Östrogene scheinen den Knochenanbau zu fördern, während den Androgene ein antagonistischer Effekt zugeschrieben wird (McLEAN u. URIST u.a.). Glucocorticoide verringern die Calciumfixation im Knochen. Das Wachstumshormon der Hypophyse und die Schilddrüsenhormone fördern das Knochenwachstum. Bei Hypothyreose ist dementsprechend die Knochenzuwachsrate deutlich herabgesetzt (BAUER u. Mit.).

Von den Vitaminen soll Vitamin A die Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit beim Knochenumbau koordinieren, während Vitamin C für die

Bildung der Grundsubstanz durch Bindegewebszellen unerlässlich ist. Vitamin D fördert die Resorption von Calcium aus dem Darm und die Verkalkung des Osteoids, beim reifen Knochen wirkt es synergistisch zum Parathormon und zum Calcitonin der Schilddrüse.

V. Osteomyelitis

Pathologische Knochenveränderungen ergeben sich durch fehlerhafte Regulationen des Hormon-, Salz- und Vitaminstoffwechsels, durch Tumoren, Fibrosen und Sklerosen, durch Veränderungen auf Grund abnormer Belastungen oder auf Grund von Durchblutungsstörungen; charakteristisch für die Knochenpathologie sind die Frakturen und deren möglichen Folgen und die uns in diesem Zusammenhang interessierenden spezifischen, durch Bakterien verursachten Entzündungen des Knochengewebes.

Bei der Osteomyelitis handelt es sich um eine Entzündung aller am Knochenaufbau beteiligten Gewebe. Der Früher gebrauchte Begriff "Ostitis" wird von vielen Autoren abgelehnt, weil es eine Entzündung nur des Knochengewebes ohne Mark- und Periostbeteiligung nicht gibt (MAATZ).

1. Formen und Erreger der Osteomyelitis

Der folgenden Tabelle von BEDACHT und PÖSCHEL ist zu entnehmen, welche Osteomyelitisformen man unterscheiden kann und wie häufig die einzelnen Formen sind.

Formen	männlich	weiblich	%
Akut-hämatogen	8	9	12,5
Chronisch-hämatogen	35	9	32,4
Posttraumatisch (primär)	17	7	17,5
Posttraumatisch (chronisch)	44	4	35,4
Brodie-Abszeß	2	1	2,2
Gesamt	106	30	

Tab.2: Zusammenstellung der Osteomyelitis-Kranken nach der Genese der Knocheninfektion (Münchener Krankengut). Nach BEDACHT und PÖSCHEL.

Nach der Art der Entstehung können wir bei diesem Krankheitsbild grundsätzlich drei Formen unterscheiden: die akute hämatogene, die akut-traumatische und die chronische Osteomyelitis, die sich aus den ersteren entwickeln oder primär-chronisch verlaufen kann.

Allen Formen gemeinsam ist, daß sie durch Bakterien ausgelöst werden. Die akute hämatogene Osteomyelitis wird meistens durch hämolytische Staphylokokken (nach DIEMER u. RICHTER in 80 % der Fälle), seltener durch hämolytische Streptokokken - bei Kindern allerdings fast zu 20 % - verursacht. Als seltene Erreger kommen Pneumokokken, Salmonellen, Haemophilus influenzae, Bacterium coli u.a. in Frage (BÖSENBERG).

Die traumatische Osteomyelitis kann durch alle Keime der Wundumgebung und durch alle Keime des Wundmilieus, welches von der Art der Traumatisierung abhängig ist, hervorgerufen werden. BEDACHT gibt aus dem Münchener Krankengut folgende Zahlen an: 43,8 % Staphylokokken, 40,8 %

Mischinfektionen und in 15,4 % seltener vorkommende Krankheitserreger, wie Tuberkelbakterien, Salmonellen oder Pneumokokken.

2. Pathogenese und Verlauf

Bei der akuten hämatogenen Osteomyelitis erfolgt die Ausbreitung auf dem Blutweg durch embolische Verschleppung von Keimen, die aus einem oft unauffälligen Krankheitsherd - z.B. Pyodermien, Furunkeln, Anginen - ausgeschwemmt werden. Bevorzugte Stellen sind im Kindesalter die Metaphysen der langen Röhrenknochen, vor allem die der unteren Extremität. Nach Angabe von RICHTER sind die langen Röhrenknochen in 75 % der Fälle betroffen. Das männliche Geschlecht wird dreimal häufiger betroffen als das weibliche; dies hängt nach REISCHAUER mit den größeren Wachstumsfugen der Knaben zusammen.

Für die Pathogenese ist die Eigenart der Blutversorgung im Bereich der Metaphysen der langen Röhrenknochen von Bedeutung. LEXER zeigt schon 1903, daß die Keime in diesen Regionen bevorzugt haften, weil dort die Arteriolen direkt in Sinusoide übergehen, was zu einer Verlangsamung der Blutströmung führt. Ferner scheint oft ein Trauma die lokale Widerstandsfähigkeit herabgesetzt zu haben (GRUNDMANN); DIEMER gibt an, daß bei 50 % der Fälle ein Trauma in der Anamnese vorkommt. Für das Zustandekommen der Osteomyelitis sind weiterhin immunologische Vorgänge von entscheidender Bedeutung. Zu ihrer Aufklärung waren Versuche von GRUNDMANN grundlegend; sie zeigten, daß im Tierexperiment regelmäßig eine Osteomyelitis erzeugt werden kann, wenn die Tiere mit Staphylokokkenvakzinen vorbehandelt worden waren und man nach einer Ultraschalltraumatisierung des Knochens Staphylokokken injizierte. Wenn die Vorvakzination unterblieb, blieb auch die Osteomyelitis aus.

GRUNDMANNS Deutung besagt, daß es am Gefäßendothel zu einer hyperergischen Reaktion mit Endstromverlangsamung und peristaltischer Hyperämie kommt, bevor eine Immunität erreicht wird. Dadurch finden die Staphylokokken besonders günstige Voraussetzungen für eine Besiedelung.

Nach Haftung der Keime kommt es zu einer Markphlegmone. Durch die Haverschen Kanälchen gelangt die Eiterung unter das Periost und bildet dort einen subperiostalen Abszeß. Der von Eiter umgebene Knochen wird nekrotisch, es bildet sich ein Sequester. Um den abgestorbenen Knochenteil bildet sich, vom Periost induziert, neuer Knochen; durch Fistelöffnungen fließt durch ihn der Eiter nach außen. Der neugebildete Knochen wird als Totenlade bezeichnet. Dieser geschilderte Krankheitsverlauf ist bei der modernen Antibiotikatherapie fast nicht mehr zu beobachten, da die akute hämatogene Osteomyelitis meistens im Stadium der Markphlegmone oder des beginnenden subperiostalen Abszesses abgebremst werden kann (SCHLACHETZKI).

3. Diagnose und Differentialdiagnose

Die Symptome der akuten hämatogenen Osteomyelitis sind die einer schweren Allgemeininfektion mit hohem Fieber, schwerem Krankheitsgefühl und heftigen Schmerzen in der befallenen Extremität.

Die Diagnose gründet sich vor allem auf die Erhebung des lokalen Befundes. Die befallene Extremität ist geschwollen, die Haut ist gespannt, meistens gerötet. Das benachbarte Gelenk wird in Schonstellung gehalten und kann, wenn ein begleiterguß vorhanden ist, geschwollen sein. Das Blutbild zeigt eine hohe Leukozytose, die Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit ist hoch. Das Röntgenbild läßt in den ersten zwei bis drei Wochen noch keine pathologischen Veränderungen erkennen.

Im Zeitalter der Antibiotika kommen heute mehr blank verlaufende oder primär-chronische Osteomyelitiden zur Beobachtung (SCHLACHETZKI).

Die chronische Osteomyelitis der Extremitäten ist pathoanatomisch durch entzündliches Granulationsgewebe charakterisiert, das auch Osteoblasten enthält. Destruktive und produktive Knochenveränderungen bewirken lakunäre Resorptionszonen und die schon geschilderten Sequesterbildungen. An den Stellen im Knochenmark, in denen die Entzündung bereits abgeklungen ist, entwickelt sich eine sklerosierende Knochenentzündung mit Eburnisation. Wenn der eitrige Entzündungsprozeß die Kortikalis durchbricht, entstehen Knochen- und später Weichteilfisteln.

Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese. Bei der chronisch-hämatogenen Form ist eine therapieresistente und nicht ausgeheilte akute hämatogene Osteomyelitis vorausgegangen; bei der chronisch-exogenen Form sind rezidivierende Knocheneiterungen nach infizierten Frakturen, Osteosynthesen, Spanverpflanzungen und nach anderen iatrogenen Knocheneingriffen vorausgegangen. Nach BECK muß man bei offenen Frakturen in 5 % der Fälle mit bedrohlichen Infektionen rechnen. Nach Osteosynthesen wird die Virulenz eingebrachter Keime dadurch vergrößert, daß Abwehrvorgänge an unbelebtem Fremdmaterial infolge gestörter Blutzirkulationsverhältnisse nicht wirksam werden können (HIERHOLZER).

Um den Zustand des Knochens zu objektivieren, werden zwei Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen gemacht. Wenn dies nicht ausreicht, um den destruktiven Prozeß zu lokalisieren, hilft ein Knochen-Tomogramm weiter. Wenn Fistelprozesse vorhanden sind, wird der Fistel-

gang sondiert und mit Kontrastmittel aufgefüllt; es stellen sich so auch die Verzweigungen der Fisteln dar. FREY u. Mit. haben den Wert der Szintigraphie betont; röntgenologisch fragliche Entzündungsherde können hiermit ausfindig gemacht werden. Auch die Knochenarteriographie wird empfohlen (BREIT u. SCHEDEL, MAURER u. SCHEIBE).

Symptomarm verläuft der zentrale Knochenabszeß nach BRODIE; es handelt sich um eine langsam schwelende Entzündung, die oft über Jahre gehen kann und röntgenologisch den Befund einer Knochenzyste bietet.

Die Differentialdiagnose der chronischen Osteomyelitis umfaßt das osteoblastische Sarkom, das Ewing-Sarkom und andere degenerierende und destruierende Knochenprozesse; zur genauen Diagnose sind dann vor allem histologische Untersuchungen unerläßlich. Erwähnt seien für die differentialdiagnostischen Überlegungen noch die spezifischen Osteomyelitiden bei Tuberkulose, bei der Ostitis cystoides multiplex Jüngling (Boeck-Erkrankung), die Knochensyphilis und die Bang'sche Osteomyelitis.

4. Therapie

Während die Therapie der akuten hämatogenen Osteomyelitis, vor allem wenn die Erkrankung innerhalb von 6 Tagen erkannt worden ist, im wesentlichen in einer Ruhigstellung der betroffenen Extremität und in einer gezielten Antibiotikatherapie besteht, muß bei der chronischen Osteomyelitis meistens operativ vorgegangen werden. Auf die Therapiemöglichkeiten der chronischen Erkrankung werden wir im Rahmen der Diskussion unserer Versuchsergebnisse eingehen.

5. "Aseptische" Osteomyelitis

Neben den septischen Osteomyelitiden kennen wir auch eine Form, bei der bakteriologisch keine Eitererreger nachzuweisen sind, obwohl im Ausstrich reichlich Leukocyten und Entzündungszellen vorhanden sind. Diese "aseptische" Osteomyelitis ist vor allem experimentell von Bedeutung. KÜNTSCHER beobachtete 1939 nach Einführung eines sterilen jedoch rostenden Drahtes in die Knochenhöhle eine Entzündung mit starker reaktiver Kallusbildung. Der Vorgang des Rostens stelle einen entzündlichen Reiz dar, auf den der Knochen mit Kallusbildung antwortete. Es entwickelte sich ein klinisches Bild, das vollkommen demjenigen der hämatogenen, eitrigen Osteomyelitis mit Totenladen- und Sequesterbildung glich.

EXPERIMENTELLER TEIL

I. Schilderung der Versuchsanordnung und der Versuchsdurchführung

Bei 43 Kaninchen beiderlei Geschlechtes und - so weit wie möglich - gleichen Alters und gleichen Gewichtes wurde nach intravenöser Nembutalnarkose (ungefähr 1 ml pro Kg Körpergewicht) unter aseptischen Kautelen operativ der proximale Teil der rechten Tibia freigelegt. Mit einer Kreissäge wurde dann unterhalb des Tibiakopfes ein annähernd rechteckiges Knochenfenster herausgesägt. Die durchschnittliche Größe des Knochenfensters betrug 3 x 7 mm. Dieses wurde steril aufbewahrt, und die Markhöhle mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült. Anschließend wurde ein mit Staphylokokkus aureus (etwa eine Million) bebrütetes Wattebäuschchen in die Markhöhle eingelegt. Das Knochenfenster wurde dann mit dem Deckel wieder verschlossen. Muskulatur, Faszie und Haut wurden darüber sorgfältig schichtweise vernäht. Die Wunde wurde mit Nebacetinpuder und Nobecutanspray versorgt. Der Nobecutanspray erübrigte einen Wundverband. Die gesamte experimentelle Anordnung und Durchführung wurde von BEDACHT übernommen.

Nach 48 Stunden wurden die Kaninchen reoperiert. Nach nochmaliger Freilegung der Tibia und Entfernung des Knochendeckels wurde ein bakteriologischer Abstrich entnommen, um zu sehen, ob die gesetzte Infektion angegangen war. Dies war immer der Fall. Nach Entfernung des Wattebausches wurde die Markhöhle mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült; danach wurde das heterologe Kollagenimplantat eingebracht, wobei Sorge getragen wurde, daß die Höhle lückenlos ausgefüllt wurde. Die Wunde wurde wie 48 Stunden davor verschlossen und versorgt. Anschließend wurde um den Operationssitus herum

0,1 g Stapenor in 2 ml Aqua dest. intramuskulär gespritzt.

In jeder Versuchsserie wurde zur Kontrolle bei jeweils einem Kaninchen die Wunde ohne Nebacetinpuder und ohne Nobecutanspray versorgt.

Auch Stapenor wurde bei den Kontrolltieren nicht verabreicht.

Nach 30 Tagen wurden die Tiere geopfert. Die operierten und die nicht operierten Tibien wurden im Knie- und im Sprunggelenk exartikuliert und nach Entfernung aller Weichteile geröntgt. Daraufhin wurden die Tibiae in Höhe des gesetzten Knochenfensters durchsägt. Nach Entnahme eines Abstriches für die bakteriologische Untersuchung wurde eine Knochenscheibe für die histologische Auswertung abgesägt.

Von den insgesamt 43 operierten Kaninchen waren 28 verwertbar; dies ist auf Narkosezwischenfälle, auf früh eingetretene postoperative Frakturen und auf unvorhergesehene Zwischenfälle während der Beobachtungszeit zurückzuführen.

II. Ergebnisse der Experimente

1. Gelatinöses Kollagen als implantiertes Material

Bei diesem Implantat handelt es sich um reine Gelatine, die unter dem Namen "Gelita-Tampon" geliefert wird. Die zähflüssige Masse ist steril in Beuteln verpackt.

a) Makroskopischer Befund:

Nach 30 Tagen waren die operierten Extremitäten bis auf eine leichte Verdickung im Operationsgebiet unauffällig. Die operierten Schienbeine waren in Höhe des Eingriffes durchschnittlich 1 bis 2 mm breiter als die Vergleichsknochen.

b) Bakteriologischer Befund:

Bei dieser Versuchsserie ergab die bakteriologische Untersuchung nach 48-stündiger Bebrütung kein Bakterienwachstum. Nur beim Kontrolltier, dem nach der Operation kein Antibiotikum gespritzt wurde, konnten reichlich Staphylokokken (Staph. aureus) nachgewiesen werden.

c) Röntgenologischer Befund:



Abb. 9: siehe Text



Abb. 10: siehe Text

Trotz des fehlenden Bakteriennachweises zeigen die Röntgenbilder - wie am wiedergegebenem Beispiel (Abb. 9) ersichtlich - Knochenveränderungen, die für entzündlich-infektiösen Prozesse sprechen. Der Knochendeckel ist teilweise völlig resorbiert, teilweise noch nachweis-

bar. Auch in den Aufnahmen, in denen er noch nachweisbar ist, zeigt er keinen Zusammenhang zum übrigen Knochengewebe. Seine Resorption wäre nur eine Zeitfrage. Bei allen Röntgenbildern sind Resorptionshöhlen nachzuweisen, die durch unregelmäßige Randsäume und Konturen gekennzeichnet sind. Auch kleinere unregelmäßige Kallussprossungen sprechen für eine Infektion.

Auf der Röntgenaufnahme (siehe Abb. 10) der Tibia des Kontrolltieres sind die Zeichen der bakteriologisch nachgewiesenen Infektion nur spärlich erkennbar, da in diesem Fall die reparativen Vorgänge überwiegen. Der Knochendeckel ist zum größten Teil resorbiert, wobei in der glatten Resorptionshöhle kleine fleckenartige Aufhellungen vorhanden sind. Ansonsten ist die Knochenstruktur selbst relativ unauffällig.

d) Histologischer Befund:



Abb. 11: HE-Färbung Vergrößerung 4 x 12,5

Histologisch sehen wir die Ausfüllung des Knochenmarkes mit viel mäßig gefäßreichem Fettmark (Siehe Abb. 11). Die infektiös-entzündlichen Veränderungen sind mäßig; in einem Fall ist allerdings ein großer Sequester zu sehen. Das implantierte Kollagen ist in diesen Praeparaten nur noch spärlich vorhanden, was allerdings auch mit der Praeparation und Fixation zusammenhängen kann. Faser- und Granulationsgewebsbildung ist teilweise gut, teilweise mäßig. Die Knochenbälkchenbildung ist in allen Praeparaten zu sehen, in zwei Fällen in recht ergiebigem Ausmaß. Sie findet vor allem dort statt, wo der Knochendeckel resorbiert worden ist oder noch resorbiert wird.

Im Kontrollpraeparat sind ausgedehnte Entzündungszeichen und Sequestrierungen zu sehen (siehe Abb. 12). In der Markhöhle (rechts unten im Bild) ist noch reichlich nicht abgebautes Kollagen vorhanden. Man erkennt ferner neugebildete Knochenbälkchen, die zum Teil Osteoblastensäume zeigen.



Abb. 12: HE-Färbung Vergrößerung: 4 x 12,5. Siehe Text!

2. Poröses Kollagen (= K 1205) als implantiertes Material

In zwei verschiedenen Versuchsserien sollten "poröses Kollagen" und das Kollagen "K 1205" getestet werden. Wie uns später die Herstellungsfirma (Braun Melsungen) mitteilte, handelte es sich in beiden Fällen um das "Collagen-Implantat Braun", das nur in verschiedener Form verpackt worden war. Da, wie zu erwarten, die Ergebnisse beider Versuchsserien übereinstimmen, werden in diesem Abschnitt die Ergebnisse zusammengefaßt. Das Implantat bestand aus großporigem Kollagen, das mit verschiedenen Oxydantien aufbereitet worden war. Wie auch die folgenden Implantate, die ebenfalls poröser Natur waren, waren auch diese steril in Kunststoffbeutel eingeschweißt.

a) Makroskopischer Befund:

Die Hälfte der operierten Extremitäten war im Vergleich zu den nicht operierten verdickt. Bei der Entfernung der Weichteile befanden sich über dem Operationsgebiet hellgelbe, talgartige Auflagerungen; in einem Fall war die talgartige Substanz zystenartig von der Umgebung abgekapselt. Der Durchmesser dieser Tibien war um zwei bis drei mm vergrößert. Die übrigen operierten Extremitäten waren makroskopisch unauffällig. Bei den Kontrolltieren wurde ebenfalls, bei entsprechender Auftreibung, eine kirschgroße talghaltige Zyste im Operationsgebiet gefunden.

b) Bakteriologischer Befund:

Bei der Auswertung der bakteriologischen Abstriche konnten in allen Fällen Staphylokokken nachgewiesen werden (Staph. aureus). Die Angabe ihrer Menge wechselte von "mäßig" (bei der Mehrheit) über "reichlich" bis zu "viel" (in einem Fall). Bei den Kontrolltieren wurden reichlich Staphylokokken gefunden.

c) Röntgenologischer Befund:



Abb. 13 - siehe Text!



Abb. 14 - siehe Text!

In der Hälfte der Fälle ist röntgenologisch, trotz des positiven bakteriellen Befundes, keine Osteomyelitis nachzuweisen. Die Knochenfenster sind völlig integriert, die Schnittführung ist kaum mehr zu erkennen. Der gebildete Kallus wirkt lückenlos und einwandfrei, weder in der Corticalis noch im Mark haben sich größere Substanzunterschiede herausgebildet. Die Knochenbälkchenzeichnung ist glatt und fein. In einem dieser Fälle sind noch zarte Sklerosierungen bei einer Corticalisverdickung auf das Dreifache zu erkennen. In einem anderen Fall ist eine Defektstelle zu sehen, die osteomyelitischer Natur sein könnte.

Bei der zweiten Hälfte der operierten Schienbeine überwiegen hingegen die infektiösen Zeichen. Das Knochenfenster ist teilweise resorbiert, teilweise noch zu erkennen. Es haben sich Kallusrandleisten und osteomyelitische Höhlen verschiedener Größe gebildet. In einem Fall erreicht die Höhlenbildung die fünffache Größe des gesetzten Defektes bei Verdickung der Corticalis auf das Dreifache und bei keulenförmiger Auftreibung des Knochens.

Auf der Abb. 13 sehen wir eine Tibia, die zwischen die zwei geschilderten Gruppen einzuordnen ist. Das Knochenfenster ist auf einer Seite teilweise integriert worden, wobei aber im oberen Teil der integrierten Seite eine osteomyelitische Fraßstelle bei aufgefaserter Corticalis zu erkennen ist.

Im Kontrollbild (siehe Abb. 14) ist ebenfalls eine Osteomyelitis nachzuweisen. Das nicht fixierte Fenster ist noch sichtbar; die Kallusrandleisten und die Höhlenbildung beweisen die Infektion.

d) Histologischer Befund:

Als typisches histologisches Bild dieser Gruppe siehe Abb. 15. In der Markhöhle ist reichlich nicht abgebautes Kollagen vorhanden, das von einem fibroblastenreichen entzündlichen Granulationsgewebe umgeben ist. Dem kompakten Knochen unmittelbar anliegend befinden sich kleine neugebildete Knochenbälkchen.

Links im Bild kompaktes Knochengewebe.



Abb. 15: HE-Färbung, Vergrößerung: 4 x 12,5. Siehe Text!

In den anderen Praeparaten ist teils mehr, teils weniger Knochenbälkchenneubildung zu sehen; auch die Entzündungszeichen sind teils stärker, teils schwächer ausgeprägt.



Abb. 16: HE-Färbung, Vergrößerung: 10 x 12,5. Siehe Text!

Im Kontrollpraeparat (siehe Abb. 16) erkennen wir die infizierte Markhöhle mit dichter Leukozytenansammlung und noch reichlich nachweisbarem Kollagen. In der Peripherie, der Kompakta zugewendet, ist ein Granulationsgewebssaum mit reichlicher Kollagenfaserbildung zu erkennen.

3. Kollagen K-1105/a als implantiertes Material

Dieses Implantat besteht zu 80 Teilen aus heterologem Kollagen und aus 10 Teilen Alginat. Im Kollagenanteil sind 12,5 % Silikonöl enthalten.

a) Makroskopischer Befund:

Makroskopisch war kein Befund von Bedeutung zu erheben. In einem Fall war allerdings nach Entfernung der Weichteile der stark verdickten Extremität eine Trümmerfraktur zu erkennen, die auch das Operationsgebiet in Mitleidenschaft gezogen hat.

b) Bakteriologischer Befund:

Bakteriologisch konnten nach 48-stündiger Bebrütung in keinem Fall Bakterien nachgewiesen werden. Nur beim Kontrolltier konnten reichlich Staphylokokken gefunden werden.

c) Röntgenologischer Befund:

Röntgenologisch war der Knochendeckel nur in einem Fall zum größten Teil resorbiert worden bei allgemeinem Überwiegen der resorptiven Vorgänge; die Resorptionshöhle war allerdings glatt mit nur einzelnen kleinen fleckenartigen Aufhellungen. Auf den anderen Aufnahmen sind keine osteomyelitischen Zeichen zu sehen. Als Beispiel diene Abb. 17. Das Knochenfenster ist an einer Längsseite schon fest eingebaut, an

den anderen Seiten setzt das knöcherne Zusammenwachsen schon an. Die Einheilung erfolgt reizlos.



Abb. 17 - siehe Text!



Abb. 18 - siehe Text!

In der Röntgenaufnahme der Kontrolltibia (siehe Abb. 18) sind in einer glatten Resorptionshöhle nur noch einzelne kleine Fleckchen zu sehen. Das Knochenfenster ist zum größten Teil resorbiert; eine unregelmäßige Aufhellungszone geht über die Operationsstelle hinaus. Die resorptiven Vorgänge stehen in diesem Fall im Vordergrund. In der Höhe des operativen Eingriffes ist die Tibia leicht verdickt.

d) Histologischer Befund:

In den Praeparaten dieser Versuchsserie ist nur noch mäßig viel des implantierten Kollagens zu erkennen. Faser- und Granulationsgewebs-

bildung sind teilweise kräftig, teilweise etwas schwächer ausgeprägt. Geringe Entzündungszeichen mit kleinen Sequestrierungen sind zum Teil vorhanden. In allen Praeparaten sehen wir eine recht kräftige Knochenbälkchenbildung mit gut ausgebildeten Osteoblastensäume.

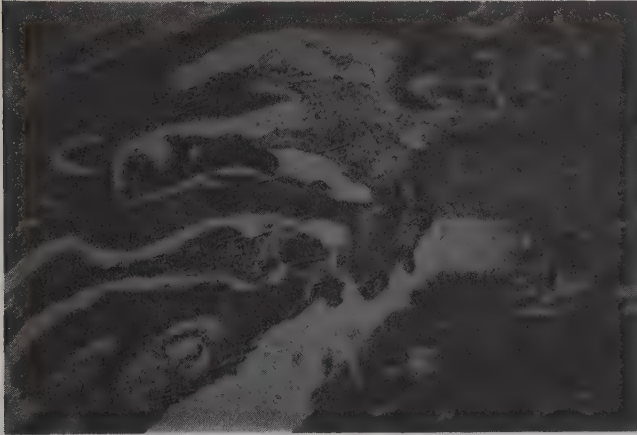


Abb. 19: HE-Färbung, Vergrößerung: 10 x 12,5. Siehe Text!

In Abb. 19 sehen wir eine ausgeprägte Granulationsgewebsentwicklung mit stärkeren Faserreichtum, besonders rechts unten im Bild. Zwischen den Knochenbälkchen befinden sich kleine Knochensequester. In der Markhöhle hat sich neues Knochengewebe gebildet.

Im Kontrollpraeparat (Abb. 20) ist die sequestrierende Osteomyelitis eindeutig zu diagnostizieren; der Knochensequester befindet sich links oben im Bild. Er ist von einem entzündlichen Granulationsgewebe umgeben. In der rechten Bildhälfte sehen wir eine ausgeprägte Knochenneubildung.

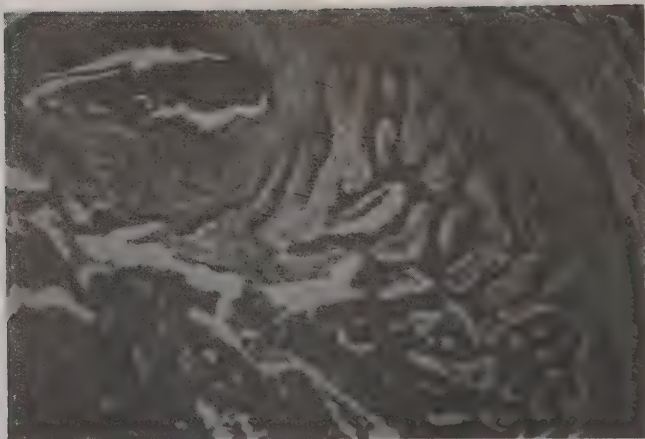


Abb. 20: HE-Färbung, Vergrößerung: 4 x 12,5. Siehe Text!

4. Kollagen K-1105/b als implantiertes Material

Dieses Implantat besteht zu 80 Teilen aus Kollagen und zu 10 Teilen aus Alginat. Im Kollagen sind 25 % Silikonöl enthalten.

a) Makroskopischer Befund:

In einem Fall hatte sich distal des Operationsgebietes eine Schrägfraktur eingestellt, die keinen Zusammenhang mit dem Knocheneingriff zeigte. Bei allen operierten Extremitäten konnte eine kolbenförmige Verdickung beobachtet werden. Bei einer Tibia war schon mit bloßem Auge eine Knochennekrose um das nicht fixierte Fenster herum zu sehen. In einem anderen hat sich eine erbsengroße, talghaltige Zyste gebildet. An der Tibia des Kontrolltieres war ein derber, von der Umgebung abgegrenzter, 2 cm langer, talghaltiger Auswuchs zu sehen, der vom

Operationsgebiet ausging.

b) Bakteriologischer Befund:

In der Hälfte der Fälle konnten keine Bakterien nachgewiesen werden; bei der Bebrütung der anderen Abstriche und des Abstriches, der beim Kontrolltier entnommen wurde, konnten reichlich Staphylokokken gezüchtet werden.

c) Röntgenologischer Befund:



Abb. 21 - siehe Text!



Abb. 22 - siehe Text!

Nur in einem Fall sind röntgenologisch keine infektiös-entzündlichen Zeichen vorhanden. Eine typische Aufnahme ist die in Abb. 21 wiedergegebene. Das Fenster ist zum erheblichen Teil resorbiert. Die osteomyelitische Resorptionshöhle erreicht die vierfache Größe des

operativ gesetzten Defektes. Lateral sieht man eine überschießende Kallusbildung mit erkennbaren Kallusrandleisten.

In der Aufnahme der Kontrolltibia (Abb. 22) sehen wir ein in drei Späne gedritteltes Knochenfenster, von denen zwei im Operationsgebiet und eins außerhalb desselben liegt. Die osteomyelitische Höhlenbildung mit osteophytären Randleisten ist eindeutig erkennbar.

d) Histologischer Befund:

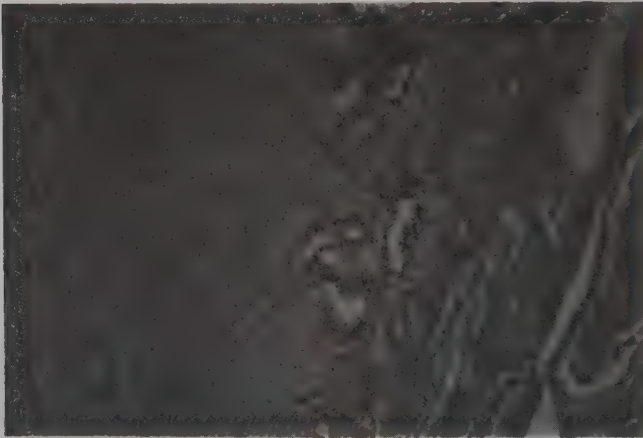


Abb. 23: HE-Färbung, Vergrößerung: 10 x 12,5. Siehe Text!

In dieser Versuchsserie überwiegen in den histologischen Praeparaten die Entzündungszeichen bei guter Knochenbälkchenneubildung. In Abb.23 sehen wir eine infizierte Markhöhle mit leukozytärem Exsudat (ganz links im Bild). In der Mitte erkennt man eine starke Knochenneubildung mit reihenförmiger Osteoblastenanordnung; zwischen den neugebildeten Knochenbälkchen und dem Exsudat hat sich Granulationsgewebe entwickelt.

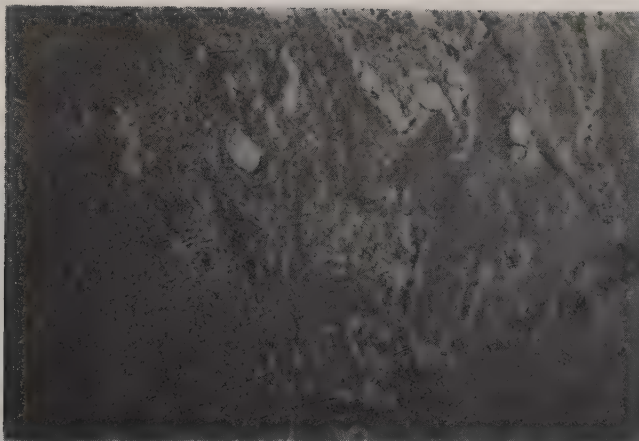


Abb. 24: HE-Färbung, Vergrößerung: 10 x 12,5. Siehe Text!

Beim Kontrollpraeparat (Abb. 24) erkennen wir eine starke Granulationsgewebsentwicklung in der Markhöhle. Die Knochenbildung, zum Teil mit osteoidem Gewebe, ist mäßig.

5. Kollagen K-1105/c als implantiertes Material

Dieses Implantat besteht aus 80 Teilen Kollagen und aus 40 Teilen Alginat. Im Kollagenanteil sind 50 % Silikonöl enthalten.

a) Makroskopischer Befund:

In einem Fall hatte sich in Höhe des Operationsgebietes eine Fraktur eingestellt. Das Knochenfenster lag frei im Gewebe. In den anderen Fällen war eine, zum Teil mäßige, zum Teil starke Intumeszenz der operierten Extremität zu beobachten. Der Durchmesser der operierten Tibiae war bis zu 4 mm größer als der der nichtoperierten.

b) Bakteriologischer Befund:

Nur in einem Fall konnten keine Bakterien nachgewiesen werden. Sonst fanden sich reichlich bis viel Staphylokokken. Auch im Kontrollpräparat wurden reichlich Staphylokokken gefunden.

c) Röntgenologischer Befund:



Abb. 25 - siehe Text!



Abb. 26 - siehe Text!

In dem Fall, in dem bakteriologisch keine Bakterien nachgewiesen wurden, sind auch auf der Röntgenaufnahme keine Entzündungszeichen zu erkennen. Das Knochenfenster ist in diesem Fall an einer Seite schon fest eingeeilt. Auf den übrigen Aufnahmen sehen wir osteomyelitische Veränderungen. In Abb. 26 sehen wir die Vorbereitung der Abhebung eines großen Spanes, der die Größe des gesetzten Defektes um das Sechsfache übertrifft; dies stellt eine Sequestervor-

bereitung dar. Rechts und links erkennen wir in der Kortikalis eine Teilungslinie bei entsprechender Aufbereitung des Markraumes.

In der Aufnahme der Kontrolltibia sehen wir ein nicht fixiertes Fenster, das frei in der Höhle liegt (Abb. 26). Bei überschießender lateraler Kallusreaktion hat sich ein unregelmäßig vergrößerter Aufhellungsraum gebildet.

d) Histologischer Befund:

In den histologischen Praeparaten sehen wir bei noch reichlich vorhandenem Kollagen und bei relativ schwacher Faser- und Granulationsgewebsbildung in der Mehrzahl der Fälle deutliche Infektionszeichen. Die Knochenneubildung ist meistens spärlich.

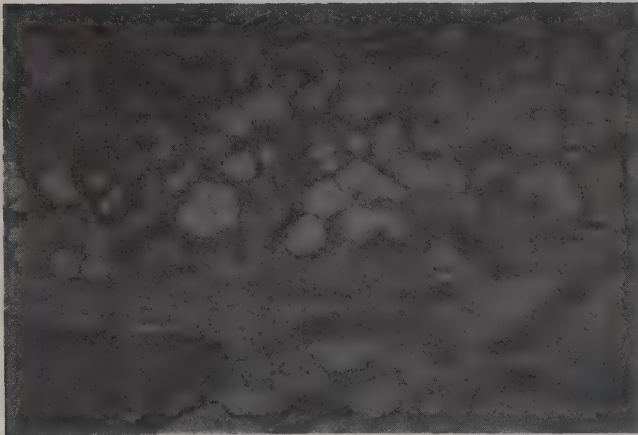


Abb. 27: HE-Färbung, Vergrößerung: 10 x 12,5. Siehe Text!

In Abb. 27 sehen wir Granulationsgewebe mit reichlicher Fettgewebsentwicklung in der Markhöhle (obere Bildabschnitte). Im endolstalen Bereich (unten im Bild) haben sich einzelne Knochenbälkchen gebildet.

Im Kontrollpraeparat (Abb. 28) ist in der Markhöhle (rechts im Bild) noch reichlich Kollagen nachzuweisen. Vom Knochen her entwickelt sich ein mäßig zellreiches Granulationsgewebe. Es haben sich kleine Knochenbälkchen gebildet, die Osteoblastensäume aufweisen.



Abb. 28: HE-Färbung, Vergrößerung: 4 x 12,5. Siehe Text!

III. Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf Grund der bakteriologischen, röntgenologischen und histologischen Untersuchungen kann bestätigt werden, daß heterologes Kollagen in der infizierten Knochenhöhle die Bindegewebs- und Knochenneubildung anregt. Mikro- und Makrophagen bauen das implantierte Kollagen ab, das während dieses Vorganges dem einsprossenden Granulationsgewebe als Leitschiene dient (BEDACHT). Das Granulationsgewebe wird vom Endost aus durch neugebildeten Knochen ersetzt, den man im histologischen Praeparat an Knochenbälkchen erkennt, die von Osteoblastensäumen umgeben sind.

Obwohl für die Ausheilung einer infizierten Knochenhöhle immer auch eine konsequente Antibiotikatherapie notwendig ist, konnten nach nur einmaliger postoperativer Antibiotikagabe in 11 von 22 Fällen nach 30 Tagen keine Bakterien mehr nachgewiesen werden. Bei allen ohne Antibiotika behandelten Kontrolltieren war nach demselben Zeitraum die gesetzte Staphylokokkeninfektion noch bakteriologisch nachweisbar.

Röntgenologisch konnte in 8 von 22 Fällen eine einwandfreie Knochenzeichnung gezeigt werden. In den anderen Fällen waren osteomyelitische Veränderungen nachzuweisen, die unterschiedlich stark ausgeprägt waren. In allen Aufnahmen der Kontrolltiere waren osteomyelitische Zeichen zu sehen.

Wie aus der Schilderung der Versuchsergebnisse zu entnehmen ist, haben wir die Erfahrung gemacht, daß von den getesteten heterologen Kollagenpräparaten das mit der Kennzeichnung "K-1105/a" am geeignetsten für eine Implantation in die infizierte Knochenhöhle der Kaninchentibia ist. Bei negativen bakteriellen Befunden waren röntgenologisch nur in einem Fall osteomyelitische Zeichen zu erkennen. In den histologischen Präparaten sah man bei ausgeprägter Granulationsgewebsbildung die beginnende Knochenneubildung.

Die relativ schlechtesten Erfahrungen haben wir, trotz einiger röntgenologisch nachweisbarer reizloser Einheilungen des Knochendeckels, mit dem Implantat "Poröses Kollagen" gemacht. In allen bakteriologischen Abstrichen konnten Bakterien nachgewiesen werden, und in der Mehrzahl der Fälle waren auf den Röntgenaufnahmen entzündlich-infektiöse Knochenveränderungen erkennbar. In den histologischen Präparaten war jedoch auch bei dieser Versuchsserie eine deutlich erkenn-

bare Knochenbälkchenbildung zu sehen.

Ebenfalls relativ schlechte Ergebnisse erzielten wir mit dem "Gelatinösen Kollagen". Trotz des negativen bakteriologischen Befundes konnte man mit Hilfe der Röntgenbilder in allen Fällen eine Osteomyelitis diagnostizieren. Histologisch fiel in dieser Versuchsserie vor allem die starke Fettgewebsbildung auf.

Die Ergebnisse, die wir mit den übrigen zwei Kollagenimplantaten erzielten - also mit "K-1105/b" und "K-1105/c" - sind zwischen die eben geschilderten relativ guten und relativ schlechten Ergebnissen einzuordnen.

DISKUSSION

Es ist Ziel dieser Arbeit, über die Möglichkeiten Auskunft zu geben, die die Implantation auf unterschiedlicher Weise hergestellter heterologer Kollagenimplantate in die septische Knochenhöhle zur Anregung von Binde- und Knochenneubildung und zur Ausheilung der Knochenmarksinfektion bietet. Von fünf verschiedenen Kollagenpraeparaten war mit Hilfe von Tierexperimenten dasjenige herauszufinden, das für die Implantation in die infizierte Knochenhöhle am geeignetsten zur Bekämpfung der Infektion und zur Anregung der Ausheilung des gesetzten Knochendefektes war.

Die Osteomyelitis stellt auch im Zeitalter der Antibiotika ein therapeutisches Problem dar. Zwar hat sich der Verlauf der akuten hämatogenen Osteomyelitis unter der Antibiotikabehandlung grundlegend gewandelt (SCHLACHETZKI), aber die drei Ziele ihrer Behandlung werden keineswegs immer erreicht: Beseitigung des toxischen Krankheitsbildes, Beseitigung von Metastasen im Knochen und Verhinderung des Überganges der akuten in die chronische Form (WACHSMUTH u. HÜNER). Allerdings ist nach Einführung der Antibiotika die Mortalität beträchtlich gesunken; während sie früher 10 - 20 % betrug, schwankt sie heute zwischen 0 und 3 % (DAHMEN). In den letzten Jahren hat der Anteil der primär mehr oder weniger abgeschwächten Formen zugenommen. Das erschwert die Frühdiagnose und birgt bei der Therapie die Gefahr einer unvollständigen, zu kurzen oder unterdosierten Antibiotikabehandlung in sich, so daß sich auch die akut hämatogene Form immer wieder bis zu dem Punkt entwickelt, ab dem ein operativer Eingriff unerlässlich wird. Ein weiteres Problem, das hiermit zusammenhängt, stellt die zu-

nehmende Resistenzausbildung der pathogenen Keime dar.

Osteomyelitiden exogener Genese entwickeln sich nach offenen Frakturen, bei denen man nach BECK in 5 % der Fälle mit bedrohlichen Infektionen rechnen muß. Insgesamt beruhen 65 % aller Osteomyelitiden auf einer exogenen Infektion (MITTELMAIER). Zu diesen zählen auch die iatrogen nach operativen Eingriffen am Knochen entstandenen. BÜRKLE de la CAMP betonte, daß die Osteosynthesen oft im Hinblick auf die Infektionsmöglichkeiten zu kritiklos verwendet wurden. Nach einer Osteosynthese wird die Virulenz eingebrachter Keime dadurch größer, daß Abwehrvorgänge am unbelebten Fremdmaterial wegen dadurch auftretender Durchblutungsstörungen nicht wirksam werden können (HIERHOLER u.a.). Große klinische Statistiken zeigen, daß in den letzten Jahren Osteomyelitiden häufiger geworden sind.

Bei röntgenologisch eindeutigen Knochenveränderungen und Fistel- und Sequesterbildung ist die absolute Indikation für einen operativen Eingriff bei der Osteomyelitis gegeben. Seit ESMARCH besteht Einigkeit darüber, daß der Knochen aufgemeißelt werden muß. Nach HELLNER gilt der Grundsatz, daß der Eingriff so radikal wie möglich sein soll. Der Eiterherd und der Zelldetritus, sämtliche Sequester und das Narben- und Granulationsgewebe müssen sorgfältig entfernt werden. Die Knochenhöhle wird mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült, die anschließend sofort wieder abgesaugt wird (BEDACHT u. PÖSCHEL). Zur postoperativen gezielten antibiotischen Nachbehandlung werden bakteriologische Abstriche entnommen. Unerläßliche Bedingungen für eine Ausheilung sind neben der lokalen und allgemeinen antibiotischen Therapie die völlige Ausfüllung der Höhle und die Möglichkeit, die Wunde primär zu verschließen.

Wenn ein primärer Hautverschluß nicht möglich ist und wenn osteomyelitische Knochenherde akut rezidivieren, leistet die Spül-Saug-Drainage nach WILLENEGGER gute Dienste. Sie besteht aus einem operativ gelegten, in die Knochenhöhle hineinführenden und aus einem abführenden Schlauchsystem. Daß neben Zelldetritus, Bakterien und Eiter auch Fibrin aus der Höhle hinausgespült wird - was eine Verzögerung des Heilungsvorganges bewirken kann - wird in Kauf genommen (ECKE). Auch die offene Behandlung nach ZENKER und GROLL, die in einer Dauerberieselung unter Antibiotikazusatz besteht, ist in solchen Fällen indiziert.

In den übrigen Fällen stellt sich das Problem des geeigneten Füllmaterials. Es sind unzählige Substanzen verwendet worden, bei denen man alloplastische, chemische und antibiotische und heterologe unterscheiden kann. Zu den alloplastischen Substanzen, die in neuerer Zeit implantiert worden sind, zählen Seesand (HETZAR 1947) und Polyamidfasern (LANG 1969). Größere Bedeutung haben die chemischen und antibiotischen Substanzen erlangt wie das Fibrin-Thrombin-Antibiotikum-Eigenblutkoagulum (WINTER u. PAPP 1964). Die Auffüllung mit autologen oder homoiologen Substanzen geschah mit entkalkten und jodoformierten Knochenspänen (MIDDELDORPF 1889), Hautimplantation (RIEDEL 1890), Muskellappenplastik (SCHULTEN 1896) - die mit STOTZ 1949 wieder Bedeutung erlangte - ferner mit Knochentransplantaten (ENSTHALER 1945) und in neuerer Zeit mit Spongiosa (MATTI 1932) bzw. Knochenchips (GRUNDMANN 1961). Zu den heterologen Gewebe zählen der mazerierte Kalbsknochen (POPKIROV 1960), der Kieler Hartspan und die Kieler Spongiosa (MAATZ u. BAUERMEISTER 1961) und das von BEDACHT 1969 geprüfte Kollagen-Antibiotikum-Implantat.

Die autologe Spongiosa, die aus dem Beckenkamm entnommen wird, ist das geeignetste Material zur Ausfüllung der auch nach radikaler Sequestro- und Nekrotomie immer noch Keime enthaltenden Knochenhöhle. Sie stellt das physiologischste Material dar, mit ihr werden osteogenetische Potenzen übertragen (SEGMÜLLER; DANIS u. IGLESIAS; BOHR, RAVEN u. WERNER u.a.) und Probleme wie das der Antigenizität und der Abstoßung stellen sich naturgemäß nicht. Ihre Anwendung kommt vor allem bei kleinen und mittleren Höhlen in Frage. Ebenso wie die Vorteile sind auch die Nachteile offensichtlich: operativ werden weitere Knochendefekte gesetzt, und die Spongiosa steht nur in begrenzter Menge zur Verfügung. Auch die formschlüssige Ausfüllung der Höhle ist nicht immer gewährt.

Die Hautlappen- und Muskellappenplastik, die von DICKSON u. Mit., KRABEL u.a. ausgeführt wurde, ist mit einer relativ hohen Rezidivquote belastet, da eine formschlüssige Ausfüllung der Höhle nicht immer gelingt und es in den Hohlräumen leicht zu einer Reinfektion kommen kann. Neben den unbefriedigenden kosmetischen Ergebnissen steht auch bei dieser Methode nicht überall das Material in ausreichender Menge zur Verfügung. Der von MAATZ und BAUMEISTER entwickelte Kieler Knochen ist in der aseptischen Knochenhöhle anwendbar. In der infizierten Knochenhöhle wird er nur ungenügend umgebaut. Die Rezidive sind hoch. SCHWEIBERER u. AXHAUSEN sprechen dem Kieler Knochen jegliche osteogenetische Potenz ab.

Wie die anderen heterologen Substanzen steht auch heterologes Kollagen in beliebiger Menge für eine Implantation zur Verfügung. Es kann der ausgeräumten Knochenhöhle formschlüssig angepaßt werden. Günstig

wirkt sich die Fähigkeit des Kollagens aus, die lokale Blutung zum Stillstand bringen können, was mit der Verzögerung der mit dem Blut in Berührung kommenden Fläche und mit der Zerstörung von Thrombozyten zusammenhängt (CHVAPIL). Eine lokale antibakterielle Therapie ist ermöglicht, da Kollagen an der Oberfläche seiner Struktur Substanzen zu binden vermag und somit mit jedem getesteten Antibiotikum versetzt werden kann.

Zwei Bedingungen, die jedes Material erfüllen muß, wenn es zur Implantation geeignet sein soll, werden vom heterologen Kollagen erfüllt: es darf nicht karzinogen und es darf nicht stark antigen wirken. Von keinem Autor, der Kollagenpräparate in den tierischen oder menschlichen Körper implantiert hat, ist bisher eine karzinogene Wirkung beobachtet worden (CHVAPIL, PEACOCK, SEIFFERT, WANKE u.a.). Die Antigenizität ist öfters beschrieben worden (HAMPERL u. LUHR, ROGGATZ, PAZ u. Mit., STEFFEN u. TIMPEL u.a.). Durch die Gerbungsstufe und durch Bestrahlung läßt sie sich jedoch auf ein für die Implantation unbedenkliches Maß verringern (CERVINKA u. Mit., CHVAPIL et al.).

Schon der operative Eingriff selbst stimuliert die Gewebsproduktion. Der Knochendefekt bewirkt über proteolytische Vorgänge die Entstehung niedermolekularer Substanzen, die wie Gewebshormone wirken (JACKSON, MENKIN, WERLE u.a.) und die die Einwanderung von Mikro- und Makrophagen fördern. Diese sind 2 bis 3 Stunden nach Operation und Implantation im heterologen Kollagen nachzuweisen (HAMPERL u. LUHR, ROGGATZ).

Mikro- und Makrophagen bauen das implantierte Kollagen proteolytisch ab. Gleichzeitig dient das Implantat dem einsprossenden Granulationsgewebe als Leitgerüst. Die Granulozyten sind in der Lage, die noch be-

stehende Restinfektion zu beseitigen (BEDACHT). Es dringen dann auch Fibroblasten ein, deren Funktion die Mukopolysaccharidbildung und die Kollagen-Protein-Bildung ist. Das implantierte Kollagen stellt ein Stimulator für die Fibrillogenese dar (WOOD; BECK, DUCKERT u. ERNST). Von Endost her wird das Granulationsgewebe allmählich durch neu gebildeten Knochen ersetzt.

Die Bindegewebsbildung kann als 1. Phase, die Knochenbildung als 2. Phase der Knochenregeneration betrachtet werden; dies entspricht der unspezifischen und der osteogenetischen Phase der Knochenregeneration nach Knochenimplantation (AXHAUSEN, BLOCK u.a.). Wichtig für die Ossifikation in der Knochenhöhle ist die Proliferation der Osteoblasten innerhalb des Granulationsgewebes. Osteoblasten bilden zunächst Osteoid, das dann sekundär verkalkt wird.

Neben den geschilderten Vorteilen besitzt heterologes Kollagen als Implantationsmaterial für die infizierte Knochenhöhle auch Nachteile. Es wirkt ohne Antibiotikazusatz nicht bakteriphob und ist durch Bakterien angreifbar. Da es keine stabilisierende Eigenschaften besitzt, muß die Stabilität des Knochens gewährt sein. Wie bei anderen für eine Ausfüllung der Knochenhöhle in Frage kommenden Substanzen muß auch beim heterologen Kollagen der primäre Wundverschluß möglich sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Tierexperiment wurden 5 verschieden zubereitete heterologe Kollagenpraeparate auf ihre Anwendbarkeit und Tauglichkeit für die Ausfüllung der infizierten Knochenhöhle getestet. Bei allen 5 Kollagenpraeparaten konnten wir nach 30 Tagen eine Bindegewebs- und Knochenneubildung und eine günstige Beeinflussung der gesetzten Infektion feststellen. Mit Hilfe bakteriologischer, röntgenologischer und histologischer Untersuchungen erwies sich das Kollagen mit der Bezeichnung "K-1105/a" als das für eine Ausfüllung der septischen Knochenhöhle günstigste. Es besteht nicht nur aus heterologem Kollagen, sondern auch aus Alginat und Silikonöl.

Bei der Ausfüllung der Knochenhöhle wurde immer wieder die lokale blutstillende Wirkung der Kollagenpraeparate bemerkt, wie auch die Möglichkeit die Knochenhöhle formschlüssig auszufüllen.

Der derzeitige Stand der Forschung über Knochen- und Kollagenstruktur, über die Osteomyelitis und deren Therapie wird zur Auswertung der experimentellen Ergebnisse wiedergegeben und verwertet.

Die bisher schon vorliegenden Berichte über die Tauglichkeit des heterologen Kollagens zur Ausheilung osteomyelitischer Knochenhöhlen können bestätigt werden.

LITERATUR-VERZEICHNIS

- ALLGÖWER, M.: Osteosynthese und primäre Knochenheilung. Langenbecks Arch.Klin.Chir. 308 (1964) 423.
- AMBADY, G.K.: Studies on Collagen III. Oriented Crystallisation of Inorganic Salt on Collagen. Proc.Indian Acad.Sci. A 49 (1959) 236.
- AXHAUSEN, W.: Die Bedeutung der Individual- und Artspezifität der Gewebe für die freie Knochenüberpflanzung. Mschr.Unfallheilk. Beiheft 72 (1962) I.
- AXHAUSEN, W.; L. SCHWEIBERER: Ergebnisse der "offenen" Behandlung chronisch-osteomyelitischer Knochenhöhlen. Zbl.Chir. 91 (1966) 477.
- AXHAUSEN, W.; L. SCHWEIBERER: Die antibiotische Plombierung osteomyelitischer Knochenhöhlen unter zusätzlicher Verwendung der Kieler Knochen-spongiosa und der antibiotischen Spül-drainage nach WILLENEGGER. Zbl.Chir. 91 (1966) 1105.
- BAUER, G.C.H.; A. CARLSSON; B. LINDQUIST: Metabolism and Homestatic Function in Bone. In: C.L. COMAR, F. BRONNER: Mineral Metabolism, vol.I, part B, P. 609 - New York/London Acad.Press 1961.
- BECHTOL, L.T.; Ch. ARTANDI: Method of increasing the vivo rate of absorption of collagen. Canadian patent No. 694739 (1964). (Zit. bei M. CHVAPIL und M. KRAJICEK).
- BECK, E.; F. DUCKERT; M. ERNST: The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing. Thromb.Diathes.haemorrh. (Stuttg.) 6, (1961) 485.
- BECK, H.: Therapeutische Richtlinien bei infizierten Frakturen. Mchn.med.Wschr. 110 (1968) 413
- BEDACHT, R.: Kollagenanwendung bei posttraumatischer, chronisch rezidivierender Osteomyelitis. In: G. HIERHOLZER, J. REHN (edit.): Die posttraumatische Osteomyelitis. Schattauer, Stuttgart 1970.

- BEDACHT, R.: Heterologes Kollagenimplantat im Knochen. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen. Fortschr.Med. 89,2 (1971) 60.
- BEDACHT, R.: Knochenbruchbehandlung und Knochenbruchheilung. Fortschr.Med. 89,2 (1971) 407.
- BEDACHT, R.; M. PÖSCHL: Die chronische Osteomyelitis. Diagnose und Therapie. Mchn.Med.Wschr. 14 (1971) 525.
- BENNETT, G.A.: Bones. In: W.A.D. ANDERSON: Pathologie. St.Louis, Mosby Comp.(1966) 1290.
- BENJAMIN, H.B.; E.PAWLOWSKI; A.B. BECKER: Collagen as temporary dressing and blood vessel replacement. Arch.Surg. 88 (1964) 725.
- BLOCK, W.: Die Bedeutung mechanischer Faktoren bei der Knochenbruchheilung. Arch.Klin.Chir. 196 (1939) 557.
- BOEDTKER, H.; P. DOTY: The native and denatured states of soluble collagen. J.Amer.Chem.Soc. 78 (1956) 4267.
- BOHR, H.; H.O. RAVN; H. WERNER: The osteogenetic effect of bone transplants in rabbits. J. Bone Surg. 50 B (1968) 866.
- BÖSENBERG, H.: Osteomyelitis - Erreger und Krankheitsbild. Hippokrates 38 (1967) 460.
- BOWES, J.H.; R.G. ELLIOTT; J.A. MOSS: The composition of collagen and acid soluble collagen of bovine skin. Biochem.J. 61 (1955) 735.
- BRAUN, R.M.: Experimental peripheral nerve repair tubulation. Surg.Forum 15 (1964) 452.
- BRAUN-FALCO, O.: Some observations on dermal collagen fibrils in ultrathin sections. J.Invest.Derm 42 (1964) 15.
- BREIT, A.; F. SCHEDEL: Arteriographie bei entzündlichen Knochenerkrankungen. Internist.Prax. 4 (1964) 441.
- BÜRKLE DE LA CAMP, H.: Knochentransplantationen. Verhandlungsbericht d. XVIII. Kongr. d. Société Internat. de Chirurgie. Imprimerie Medicale et Scientifique. Brüssel 1959, 169.
- CERVINKA, F.; M. KRAJICEK: Notes on the question of the antigenicity of collagen. Folia Biol. (Krakow) 10 (1964) 94.

- CHVAPIL, M.; R. HOLUSA: Experimental experiences with the collagen sponge as hemostaticum and tampon.
J.Biomed.Mater.Res. Vol.2 (1968) 245.
- CHVAPIL, M.; Z. HRUZA: Der Einfluß der Wärme und des pH der Umgebung auf die mechanischen Eigenschaften der kollagenen Strukturen.
Z.Rheumaforschung 21 (1962) 340.
- CHVAPIL, M.; M. KRAJICEK: Die Analyse einiger theoretischer Probleme bei der Verwendung von Erzeugnissen aus Kollagen in der Medizin.
Langenb.Arch.klin.Chir. 318 (1967) 80.
- COOK, G.B.: The silicone serosal interface.I. Abarement of tale adhesions in dogs.
Surgery 55 (1964) 268.
- COOPER, G.W.; D.J. PROCKOP: Interacellular accumulation of collagen by embryonic cartilage cell.
J.Cell.Biol. 38 (1968) 523.
- CORONADO, A.; E. MARDONES; J. CELIS; J.E. ALLENDE: The Formation of Hydroxyprolyl-sRNA and Hydroxyllysyl-sRNA in a Chick Embryo System.
Vith Internat.Congr.Biochem., New York 1964, Abstr.I-35.
- DAHMEN, G.: Erfahrungen bei der Behandlung der chronischen Osteomyelitis mit Sulfonamiden und Antibiotika.
Chir.Praxis 2 (1965) 569.
- DALLEMAGNE, M.J.: La calcémie et le métabolisme calcique.
In: Handbuch der exp. Pharm. Bd. 17, Teil 2 (1964) 2. Springer Göttingen.
- DANIS, A.; T. IGLESIA: La moelle osseuse perd son pouvoir ostéogène par devitalisation.
Acta orthop.Belg. 35 (1969) 968.
- DICKSON, F.D.; R.L.DIVELEY; R.H. KIENE: Subacute and chronic osteomyelitis. Treatment with use of chemotherapeutic agents, antibiotics and primary closure; follow-up report.
Arch.Surg. 66 (1953) 60.
- DIEMER, K.: Entzündliche Erkrankungen des Skeletts.
In: OPITZ u. SCHMID (Hrsg.) Handbuch der Kinderheilkunde. Bd.6 422.
Thieme Stuttgart 1967.
- DULCE, H.J.: Zur Biochemie der Verknöcherung.I. Mineralgehalt und Grundsubstanzzusammensetzung des hyalinen Knorpels und Knochens.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 319 (1960) 257.

- DULCE, H.J.: Der Stoffwechsel des Knochens im Licht neuer physiologisch-chemischer Erkenntnisse. Verh. dtsh. orthop. Ges. 1960. Beiheft z.Orthop. 97 (1961) 151.
- EBERLEIN, H.J.: (zit. bei REICH, G.)
- ECKE, H.: Quantitative Bestimmung der Knochenneubildung und ihre Ergebnisse hinsichtlich der Leistungsfähigkeit von Knochen-
spänen unterschiedlicher biologischer Herkunft. Bull.Soc.int.Chir. 28 (1969) 1.
- ECKE, H.: Operative Therapie der chronischen Osteomyelitis. Mchn.Med.Wschr. 36 (1970) 1585.
- ENSTHALER, J.: Homoioplastische Fibulaimplantation im postosteomyelitischen Tibiadeфекt. Wien. Med.Wschr. 99 (1949) 275.
- ESMARCH, F.v.: (zit. bei BEDACHT, R.)
- EASTOE, J.E.; B. EASTOE: The organic constituents of mammalian compact bone. Biochem.J. 57 (1954) 453.
- FLANAGAN, B.; G.NICHOLS, Jr.: Metabolic studies of human bone in vitro. I. Normal bone. J.Clin.Imvest. 44 (1965) 276.
- FLEISCH, H.: Physiologie und Biochemie der Knochenbildung. Schw.med.Wschr. 44 (1966) 360.
- FREY, K.W.; A. SONNTAG; M.SCH. SCHEYBANI; O. KRAUS; P. FUCHS: Knochen-Szintigraphie mit Strontium⁸⁵. Fortschr.Röntgenstr. 106 (1967) 206.
- FRIEDRICH, H.; C.F. VAKILZADEK; M. GOEBEL: Über die Deckung erworbener Hautlücken beim Menschen durch Kollagenfolien tierischen Ursprungs. Z.Haut-Geschl.-Krankheiten 43 (1968) 325.
- FROESCHLIN, W.: (zit. bei REICH), G.)
- FROST, H.M.: Bone Remodelling Dynamics. Springfield, Ill. USA. Ch.Thomas 1963.
- GLIMCHER, M.J.; S.M. KRANE: Studies of the interactions of collagen and phosphate I. The nature of inorganic orthophosphate binding. In: Radioisotopes and bone (F.C. McLEAN; P. LACROIX; A.M. BUDY; ed.). Oxford: Blackwell Sci.Publ. 1962.
- GRASSMANN, W.: Untersuchungen über Kollagen. Kolloid-Z. 77 (1936) 205.

- GRASSMANN, W.; J. ENGEL;
K. HANNIG; H. HÖRMANN;
K. KÜHN; A. NORDWIG:
Kollagen.
Fortschr.Chem.org.Naturstoffe 23
(1965) 195.
- GROSS, J.:
Collagen.
Scient.Amer. 204 (1961) 121.
- GROSS, J.:
Studies on the biology of connective
tissue. Remodelling of collagen in
metamorphosis.
Medicine 43 (1964) 291.
- GROSS, J.; C.M.LAPIERE:
Collagenolytic activity in amphibian
tissues. A tissue culture assay.
Proc.Nat.Acad.Sci.USA 48 (1962) 1014.
- GRUNDMANN, G.:
Experimentelle Untersuchungen zur
Pathogenese der Osteomyelitis.
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 277 (1953)
117.
- GRUNDMANN, G.:
Osteomyelitis, Bekanntes und Problema-
tisches.
Bruns'Beitr.Klin.Chir. 203 (1961) 1.
- HADFIELD, G.:
The tissue of origin of the fibroblasts
of granulation tissue.
Brit.J.Surg. 50 (1963) 252.
- HALL, C.E.; M.A. JOKUS;
F.O. SCHMITT:
Elektronmicroscop observation of collagen.
J.Amer.Chem.Soc. 64 (1942) 1234.
- HECKER, W.:
Vor- und Nachbehandlung bei operativen
Eingriffen, Tumoren, Osteomyelitis.
In: Lehrbuch der Kinderheilkunde
(E. FEER Begr.; G. JOPPICH Hrsg.)
Gustav Fischer Stuttgart 1971.
- HIERHOLZER, G.:
Pathogenese und Grundlagen der Behand-
lung bakterieller Infektionen nach
Osteosynthese.
Hefte z.Unfall.heilk.Beiheft 102, 1970.
- HELLNER, H.:
Die hämatogene Osteomyelitis und ihre
Behandlung.
Stuttgart: Enke 1954.
- HAMPERL, H.; H. LUHR:
Die "Kollagenplombe". I. Implantation
rekonstruierter Fasern.
Klin.Wschr. 42 (1964) 12.
- HERNÁNDEZ-RICHTER, J.:
Untersuchungen über den Einfluß von lös-
lichem, arteigenem Kollagen auf die ex-
perimentelle Wundheilung.
Langenb.Arch.klin.Chir. 308 (1964) 782.
- HETZAR, W.:
Seesandbehandlung von Knochenresthöhlen.
Zbl.Chir. 72 (1947) 516.

- HODGE, A.J.; J.A.PETRUSCHKA: Recent studies with the electronmicroscop on ordered aggregates of the tropocollagen macromolecule.
In: RAMACHANDRAN, G.N. (ed.): Aspects of protein structure, p. 289
Acad.Press London/New York 1963.
- HODGE, A.J.; F.O. SCHMITT: Das Tropokollagen-Makromolekül und die Eigenschaften seiner geordneten Aggregationsformen.
Leder 2 (1960) 74.
- HOFMANN, W.: Behandlungsprobleme der akuten und chronischen Osteomyelitis.
Zbl.Chir. 88 (1963) 1620.
- HÖRMANN, H.: Zur Frage der Quervernetzung von Kollagen.
Leder 13 (1960) 79.
(zit. bei GRASSMANN, W.).
- HOUCK, J.c.;
E.R.GOLDSTEIN; Y.M.PATEL:
HÖVELS, O.: Stoffwechsel des Knochens.
In: SCHMIDT/OPITZ; Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. 6 (1970) 49.
(zit. bei KNÖFLER, E.W.).
- JACKSON, D.S.: Über den Schwefeleinbau in normales und pathologisches Bindegewebe.
In: HAUSS, W.H.; B. LOSSE: Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes.
Stuttgart: Thieme 1960.
- KAISER, E.; L.STOCKINGER: Morphologie und Biochemie des Bindegewebes.
Mchn.med.Wschr. 10 (1971) 321.
- KAO, K.Y.T.; E. HITT;
T. BUSH; T.H. McGAVACH: Connective tissue XII. Stimulating effects of extrogens on collagen synthesis in rat uterina slices.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 117 (1964) 86.
- KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Thieme Stuttgart 1967.
- KASAVINA, B.S.;
G.D. ZENKEVICH: Mucopolysaccharides of hte bone tissue under normal and pathological conditions.
Clin.Chem.Acta 6 (1961) 874.
- KIRRANE, J.A.; L.E.GLYNN: Immunology of collagen. In: HALL, D.A. (ed.): Internat. review of connective tissue research. Bd. 4, p. 28,
Acad.Press, New York 1968.
- KNÖFLER, E.W.: Die Knochenbildung im Lichte moderner Forschungsergebnisse.
Zbl.Chir. 90 (1965) 1960.

- KÖHNLEIN, H.E.: Experimentelle Testung von Kollagenfilm-
Notverbänden.
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 316 (1966) 526.
- KRABEL, M.: Behandlung osteomyelitischer Knochenhöhlen.
Zbl.Chir. 72 (1947) 107.
- KRAJICEK, M.; M. CHVAPIL;
M. ADAM: Highly porous collagen-fabric vascular
graft and its mode of production.
Czechoslovak.Patent Nr. 116540 (1965).
(Zit. in CHVAPIL, M.; M. KRAJICEK)
- KÜHN, K.: Über den Ursprung des Querstreifungs-
musters bei Kollagen.
Leder 2 (1960) 110.
- KÜHN, K; U. HOFMANN;
W.GRASSMANN; E.GEBHARDT: Veränderungen der Intensität der Quer-
streifungen des Kollagens durch Einlage-
rung von Phosphorwolframsäure. Natur-
wissenschaften 45 (1958) 521.
- KÜHN, K.; U. HOFMANN;
W. GRASSMANN: Über die Verteilung der basischen Amino-
säuren im Tropokollagenmolekül.
Naturwissenschaften 46 (1959) 512.
- KÜHN, K; U. HOFMANN;
W. GRASSMANN: Über die Verteilung der sauren Amino-
säuren im Tropokollagenmolekül.
Naturwissenschaften 47 (1960) 15.
- KÜHN, K; E. ZIMMER: Eigenschaften des Tropokollagenmoleküls.
und die Bedeutung für die Fibrillenbildung
Z.Naturforschung 16b (1961) 648.
- KÜNTSCHER, G.: Septische und aseptische Osteomyelitis.
Zbl.Chir. 79 (1954) 1430.
- KÜNTSCHER, Ge.: Das Kallusproblem.
Enke, Stuttgart 1970.
- LACROIX, P.: The histological remodeling of adult bone.
An autoradiographic study.
In: WOLSTENHOLME, C.E.W.; C.M.O'CONNOR
(ed.). Ciba Found. Sympos. on Bone
Structure and Metabolism. London:
J. & A. Churchill 1956.
- LANG, W.: Ein neuer Weg zur Beseitigung chronischer
Knochenerkrankung.
Zschr.Orthop. 106 (1969) 393.
- LOEWEN, W.A.: Isolation and purification of elastase
by means of column electrophoresis.
Acta Tiss.Res. 1 (1963) 183.
- LEXER, E.: (zit. bei HECKER, W.).
- LEONHARDT, H.: Histologie und Zytologie des Menschen.
Thieme, Stuttgart 1967.
- MAATZ, R.: Die Knochentransplantation.
Zschr.Orthop. Beil.-H- zu 86 (1956) 44.

- MAATZ, R.: Klinische Erfahrungen mit dem eiweiß-armen Tierspan.
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 292 (1959) 831.
- MAATZ, R.; A.BAUERMEISTER: Klinische Erfahrungen mit dem Kieler Span.
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 289 (1961) 239.
- MATT, H.: Über freie Transplantationen von Knochen-spongiosa.
Arch.Klin.Chir. 168 (1932) 236.
- MAURER, H.J.; G. SCHEIBE: Arteriographische Untersuchungen bei chronischer Osteomyelitis.
Fortschr.Röntgenstr. 103 (1965) 697.
- MENKIN, V.: The mechanism of leucocytosis during inflammation.
Path.Biol. (Paris) 6 (1957) 183.
- McLEAN, C.F.; M.R. URIST: Bone. An introduction to the physiology of skeletal tissue.
Chicago University Press 1955.
- MILLER, J.M.; D.R. ZOLL;
E.O. BROWN; F. HOWARD: Clinical observations on use of an extruded collagen suture.
Arch. Surg. 88 (1964) 167.
- MITTELMAIER, H.: Osteomyelitis und Osteosynthese.
Verh. dtsh.orthop.Ges. 51 (1965) 5.
- MÜLLER, J.; R. SCHENK: Knochenstruktur und Knochenumbau.
Melsunger Med.Mit. 40 (1966) 45.
- MÜNZENBERG, K.H.: Die Bedeutung der Matrix insbesondere des Kollagens bei Knochentransplantationen.
Arch.Orthop.Unfall-Chir. 64 (1968) 111.
- NEUBERGER, A.: Stoffwechsel von Kollagen unter normalen Bedingungen.
Symp.Soc.Exp.Biol. 2 (1955) 72.
- NEUNER, O.: (zit. bei CHVAPIL, M; R. HOLUSA).
- OTT, G.: Alloplastischer Hautersatz mit porösen Kunststoffen.
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 305 (1963) 61.
- PAZ, M.A.; O.W.DAVIDSON;
C.J. GOMEZ; R.E.MANCINE: Formation of collagen. I Antigenicity of collagen fractions.
Proc.Soc.Exp.Biol. (New York) 113 (1963) 98.
- PEACOCK, E.E., Jr.: Inter- and intermolecular bonding in collagen of healing wounds by insertion of methylene and amide cross-links into scar tissue.
Tensile Strength and thermal shrinkage in rats.
Ann.Surg. 163 (1966) 1.

- PEACOCK, E.E.; H.F. SEIGLER;
P.W. BIGGERS:
(zit. in REICH, G.).
- PETERKOFKY, B.;
S. UDENFRIEND:
Conversion of Proline to Collagen
Hydroxyproline in a Cell-free System
from Chick Embryo.
J.Biol.Chem. 238 (1963) 3966.
- PICHEL, K.:
Discussion sur les operations de la
cataracte.
XIII. Consil Ophthal. 60 (1958) 907.
- POPKIROV, S.:
Osteoplastische Behandlung der Osteo-
myelitis mit Heteroknochen aus der Kno-
chenbank.
Brun'Beitr.Klin.Chir. 212 (1966) 257.
- RAMACHANDRAN, G.N.;
V. SASISEKHARAN:
The structure of collagen.
Nature 190 (1961) 1004.
- REICH, G.:
Kollagen.
Steinkopff, Dresden 1966.
- RICH, A.; F.H. CRICK:
The structure of collagen.
Nature 176 (1955) 915.
- REISCHAUER
(zit. bei GRUNDMANN, G.).
- RICHTER, E.:
Die akute hämatogene Osteomyelitis.
Dargestellt an 112 Fällen der Chirurgi-
schen Universitätsklinik Rostock
Brun'Beitr.Klin.Chir. 216 (1968) 619.
- ROGGATZ, J.:
Die Kollagenplombe (Homo- und Hetero-
transplantation rekonstruierter Fasern).
Klin.Wschr. 43 (1965) 111.
- ROUX, W.:
Gesammelte Abhandlungen.
Leipzig, Engelmann 1895; Bd. 1, S. 153.
- RUBIN, A.L.; R.R. RIGGIO;
R.L. NACHMANN; G.H. SCHWARTZ;
T. MIYATA; K.H. STENZEL:
Collagen materials in deanalysis and
implantation.
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs 14
(1968) 169.
- SCADE, F.:
(zit. in REICH, G.).
- SCALES, J.T.:
Wound healing and the dressing.
Brit.J.Industr.Med. 20 (1963) 82.
- SCHLACHETZKI, J.:
Die Wandlung im Erscheinungsbild der
hämatogenen Osteomyelitis.
Z.Kinderchir. 6 (1968) 228.
- SCHMITT, F.O.:
Telo peptide control of tropocollagen
interaction dynamics.
Fed.Proc. 23 (1964) Part I, 618.
- SCHMITT, F.O.; J. GROSS;
J.H. HIGHBERGER:
A new particle type in certain connective
tissue tissue extracts.
Proc.Nat.Acad.Sci. USA 39 (1953) 459.

- SCHULTEN (zit. bei ECKE, H.).
Zur Frage der osteogenetischen Potenz des Kieler Knochenspanes.
Langenb.Arch.Klin.Chir. 313 (1965) 959.
- SCHWEIBERER, L.;
W. AXHAUSEN:
SCHWEIBERER, L.;
G.HOFMEIER; I.MÜLLER:
Ist der macerierte, heterologe Knochen-span (Kieler Knochenspan) ein Callus-locker?
Langenb.Arch.Klin.Chir. 319 (1967) 450.
- SEGMÜLLER, G.:
Spongiosaregeneration in der Millipore-kammer.
Helv.Chir.Acta 34 (1967) 5.
- SEIFFERT, K.E.:
Über die biologischen Eigenschaften kon-servierter Sehnen im Tierversuch und ihre klinische Anwendung.
Melsunger Med.Mit. 41 (1967) 75.
- STEFFEN, C.; R. TIMPL;
J.WOLFF; H.FURTHMAYR;
G.WICK:
Immunbiologie und Immunpathologie des Kollagens.
Melsunger Med.Mit. 41 (1967) 27.
- STOTZ, W.:
Die Muskellappenplastik bei der Schuß-osteomyelitis.
Zbl.Chir. 74 (1949) 427.
- STRUCK, H.; J.HERNANDEZ-
RICHTER; S.HEINRICH:
Die Beeinflussung der Wundheilung durch Kollagen. Serologische Aspekte und ihre Bedeutung für die Klinik.
Langenb.Arch.Klin.Chir. 316 (1966) 577.
- UEHLINGER, E.; P. PULS:
Funktionelle Anpassung des Knochens auf physiologische und unphysiologische Be-anspruchung. (Die Fraktur Nagelung- und -verschraubung in morphologischer Sicht.)
Langenb.Arch.Klin.Chir. 319 (1967) 362.
- VITTALI, H.P.:
Die biologischen Grundlagen der Knochen-transplantation.
Langenb.Arch.Klin.Chir. 99 (1965) 146.
- WACHSMUTH, W.; H. HÜNER:
Der Wandel in Krankheitsbild und Therapie der akuten hämatogenen Osteomyelitis.
Langenb.Arch.Klin.Chir. 320 (1968) 179.
- WADKINS, C.L.:
Experimental Factors that influence collagen calcification in vitro.
Calc.Tissue.Res. 2 (1968) 214.
- WALDEYER, A.:
Anatomie des Menschen.
Walter de Gruyter & Co., Berlin 1967.
- WALLRAFF, J.:
Leitfaden der Histologie des Menschen.
Urban-Schwarzenberg, München 1967.
- WANKE, M.:
Kollagenschaumfolien als temporärer Hautersatz.
Mtschr.Unfallheilk. 69 (1966) 501.

- WERLE, E.: Plasma-Kinine.
Münch.Med.Wschr. 105 (1963) 2486.
- WESELOWSKI, S.A.: (zit. in CHVAPIL, M.; M. KRAJICEK).
Die antibiotische Spüldrainage chirurgischer Infektionen.
Dtsch.Med.Wschr. 87 (1962) 1485.
- WILLENEGGER, H.; W. ROTH: Die Osteomyelitis und ihre Behandlung.
Jena: Fischer 1964.
- WINTER, L.; S. PAPP: Kollagenquerstreifung und Grundsubstanz.
Klin.Wschr. 22 (1943) 624.
- WOLPERS, C.: The heterogeneity of collagen solutions
and its effect on fibril formations.
Biochem.J. 84 (1962) 429.
- WOOD, G.C.: Erfahrungen mit der örtlichen Anwendung
von Penicillin und Marbadal zur Ver-
hütung und Behandlung von Infektionen.
Langenb.Arch.Klin.Chir. 264 (1950) 190.
- ZENKER, R.; F. GROLL: Pathologische Anatomie.
Georg Thieme, Stuttgart 1969.
- ZOLLINGER, H.U.:

EIN WORT DES DANKES

An Herrn Priv. Doz. Dr. R. Bedacht, unter dessen Anleitung diese Doktorarbeit entstand; an Herrn Prof. Dr. Dr. R. Zenker für die Möglichkeit, an der von ihm geleiteten Klinik experimentell zu arbeiten; an Herrn Prof. Dr. A. Schauer, mit dessen Hilfe die Auswertung der histologischen Präparate möglich wurde; an Herrn Obermedizinalrat Dr. M. Wilhelm für seine Hilfe bei der Beurteilung der röntgenologischen Befunde; an Fräulein Calvoer für die Herstellung der histologischen Präparate; an Fräulein Nägeli für die Anfertigung der Röntgenbilder; an Herrn Priebe und Herrn Wiesner für die Betreuung der Versuchstiere.

LEBENS LAUF

Am 20.11.1943 wurde ich in Neustadt a. d. Weinstr. geboren. Mit meiner Mutter zog ich 1949 nach Mailand (Italien), wo mein Vater inzwischen seine durch Krieg und Gefangenschaft unterbrochene kaufmännische Tätigkeit wieder aufgenommen hatte.

Da ich der italienischen Sprache noch nicht mächtig war, wurde ich erst mit 7 Jahren eingeschult. Ich besuchte zuerst die italienische Volksschule und dann, nachdem sie 1954 wieder eröffnet worden war, die Deutsche Schule Mailand. An dieser Schule bestand ich 1964 die Abiturprüfung.

Nach dem Abitur hatte ich vor, Lehrer zu werden und studierte für zwei Semester in Heidelberg und für ein Semester in München Germanistik und Geschichte.

Danach begann ich hier in München das Medizinstudium. Nach bestandener Physikumsprüfung heiratete ich in Recco bei Genua 1969 Fräulein Maria Constanza Schroembgens.

Im Sommer 1972 werde ich versuchen, das medizinische Staatsexamen zu bestehen.

